

# 手術非適応Stage?非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療後の再発形式に関する研究

著者	片桐 佑
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18502号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00125999">http://hdl.handle.net/10097/00125999</a>

手術非適応 StageⅢ非小細胞肺癌に対する根治的放射線  
治療後の再発形式に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻  
内科病態学講座放射線腫瘍学分野  
片桐 佑

## 目次

1 要約.....	4
2 研究背景 .....	8
3 研究目的 .....	10
4 研究方法 .....	10
4.1 対象 .....	10
4.2 診断 .....	11
4.3 治療 .....	11
4.3.1 放射線治療 .....	11
4.3.2 化学療法 .....	13
4.4 フォローアップおよびエンドポイント .....	15
4.4.1 全生存期間・無増悪生存期間 .....	15
4.4.2 局所再発・新規転移 .....	15
4.4.3 有害事象 .....	16
4.5 統計解析 .....	17
5 研究結果 .....	18
5.1 患者背景・臨床的特徴・治療内容 .....	18
5.2 治療結果 .....	18
5.2.1 全生存・無増悪生存 .....	18
5.2.2 局所再発、新規転移 .....	19
5.3 腺癌と扁平上皮癌の比較 .....	19
5.3.1 全体における比較 .....	19
5.3.2 全体における比較 傾向スコアマッチング後 .....	21
5.3.3 CCRT 群における比較 .....	22
5.3.4 CCRT 群における比較 傾向スコアマッチング後 .....	23
5.4 照射範囲(ENI と IFRT)の比較 .....	24
5.4.1 全患者の比較 .....	24
5.4.2 全患者の比較 傾向スコアマッチング .....	24
5.4.3 CCRT 症例における比較 .....	25
5.4.4 CCRT 症例における比較 傾向スコアマッチング .....	26

5.5 腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較 .....	26
5.5.1 腺癌患者全体における比較 .....	26
5.5.2 腺癌患者全体における比較 傾向スコアマッチング .....	27
5.5.3 腺癌患者 CCRT 症例のみの比較 .....	27
5.5.4 腺癌 CCRT 症例のみの比較 傾向スコアマッチング .....	28
5.6 扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較 .....	29
5.6.1 扁平上皮癌患者全体における比較 .....	29
5.6.2 扁平上皮癌患者全体における比較 傾向スコアマッチング .....	29
5.6.3 扁平上皮癌 CCRT 症例のみの比較 .....	30
5.6.4 扁平上皮癌 CCRT 症例のみの比較 傾向スコアマッチング .....	30
5.7 有害事象 .....	31
6 考察 .....	32
7 結論 .....	40
8 謝辞 .....	41
9 略語一覧 .....	42
10 文献 .....	45
11 図 .....	50
12 表 .....	71

## 1 要約

### [目的]

根治的放射線治療を行った手術非適応の StageⅢ非小細胞肺癌の組織型、照射範囲による局所再発の頻度および有効性、安全性を比較検討し、適切な放射線治療法について検討する。

### [方法]

東北大学病院放射線治療科にて 2000 年 4 月から 2016 年 3 月にかけて根治的放射線治療が施行された手術非適応 StageⅢ非小細胞肺癌患者を対象とした。根治的放射線治療は原発病変および転移リンパ節に根治線量(1.8-2Gy/回で総線量 50Gy 以上)を照射したものとした。StageⅢ非小細胞肺癌と診断されたが、対側肺門部にリンパ節に転移があり根治的放射線治療が不可能な症例、転移リンパ節と診断されたものすべてに照射されていない症例、すなわち根治的放射線治療を施行されていないものは除外した。症例群の比較検討を目的として、背景因子を可能な限り揃えることを目的に傾向スコアを用いてマッチングを行った。

### [結果]

適格症例は合計 217 例であった。同時化学放射線療法(CCRT)を受けた患者は 145 例(66.8%)、逐次化学放射線療法(SCRT)は 24 例(11.1%)、放射線治療単独は 48 例(22.1%)であった。照射方法に関して、予防的リンパ節領域照射(ENI)で照射された患

者は 175 例(80.7%)、病巣部照射(IFRT)で照射された患者は 42 例(19.3%)であった。

観察期間の中央値は 18.2 ヶ月、生存例の観察期間の中央値は 40.5 ヶ月であった。全体の生存期間中央値(MST)は 20.3 ヶ月、PFS の中央値は 8.9 ヶ月であった。CCRT を受けた患者の MST は 27.8 ヶ月であった。腺癌と扁平上皮の比較では MST は腺癌 32.2 ヶ月、扁平上皮癌 15.1 ヶ月と腺癌で有意に良好であった( $p=0.0059$ )。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意に多く( $p<0.0001$ )、新規転移再発に関して、腺癌は扁平上皮癌に対して有意に多かった( $p=0.0180$ )。CCRT を受けた患者のみでの比較では、OS の比較では MST はそれぞれ 47.0 ヶ月、20.6 ヶ月と腺癌で有意に良好であった( $p=0.0183$ )。PFS では腺癌と扁平上皮癌で有意差はみられなかった(PFS 中央値 腺癌 11.4 ヶ月)。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意に多く( $p=0.0055$ )、新規転移は腺癌で有意に多かった( $p=0.0471$ )。傾向スコアマッチングを行い、マッチした症例で解析をおこなったところ、統計学的な有意差はみられなかったが、OS は腺癌でやや良好(MST 腺癌 51.7 ヶ月、扁平上皮癌 20.6 ヶ月,  $p=0.0659$ )であり、局所再発は扁平上皮癌でやや多く( $p=0.0848$ )、新規転移は腺癌でやや多い傾向がみられた( $p=0.622$ )。ENI と IFRT との比較では、OS は MST が ENI 24.7 ヶ月、IFRT 13.1 ヶ月であり、ENI が IFRT と比較してやや良好な傾向はみられたが有意差は認められなかった( $p=0.1641$ )。PFS の比較も同様で、ENI でやや良好な傾

向はあったが両者間に有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 9.2 ヶ月, IFRT 7.8 ヶ月,  $p=0.1457$ )。新規転移、所属リンパ節転移に関しては両者間に有意差はみられなかった(新規転移  $p=0.7249$ , 所属リンパ節転移  $p=0.5561$ )。CCRT を受けた患者のみでの比較では OS は MST が ENI 群 32.2 ヶ月、IFRT 群 15.9 ヶ月であり、ENI 群が IFRT 群と比較して有意に良好であり( $p=0.0215$ )、PFS は有意差はみられなかったが ENI 群で良好な傾向がみられた (PFS 中央値 ENI 群 10.8 ヶ月, IFRT 群 9.2 ヶ月,  $p=0.0806$ )。新規転移、新規所属リンパ節転移に関しては両群間に有意差はみられなかった(新規転移  $p=0.9930$ , 所属リンパ節転移  $p=0.9373$ )。傾向スコアマッチングを行い、マッチした症例で解析を行った。OS は MST が ENI 群は 27.5 ヶ月、IFRT 群は 16.0 ヶ月であり、ENI 群が IFRT 群と比較して有意差はなかったがやや良好な傾向がみられた( $p=0.3354$ )。PFS も同様で有意差はなかったが ENI 群が良好な傾向がみられた(PFS 中央値 ENI 群 8.9 ヶ月, IFRT 群 9.5 ヶ月,  $p=0.3256$ )。

Grade2 以上の放射線肺臓炎は 57 名(26.3%)に認められた。ENI 群と IFRT 群の比較では、Grade2 以上の放射線肺臓炎については有意差はなかったが IFRT でやや多くみられた。Grade3 以上の放射線肺臓炎や Grade2 以上の放射線食道粘膜炎、Grade3 以上の骨髄抑制は両群間で有意差はみられなかったが、傾向スコアマッチング後の比較では IFRT 群で Grade2 以上の放射線肺臓炎、放射線食道粘膜炎が有意に多く出現

していた。

#### [結論]

組織型による比較においては扁平上皮癌が腺癌と比較して局所再発が多く、新規転移による再発は腺癌が多かった。扁平上皮癌については局所制御率を向上させるために線量の増加も検討する必要があると考える。ENI 群と IFRT 群では OS、PFS ともに ENI 群が良好な傾向があり、安全性においても IFRT 群の優位性は示されなかった。先行研究の報告から IFRT への移行は許容され则认为るが、実際の移行は慎重に行うべきである。本邦においても今後 ENI と IFRT のランダム化試験が必要であると考える。



## 2 研究背景

非小細胞肺癌(NSCLC)は肺癌全体の 80-85%を占めており、その治療方針は病期、全身状態合併症の有無、患者希望などにより、手術療法、放射線治療、薬物療法を個々あるいは集学的に用いて行われる。非小細胞肺癌の約 35%が StageⅢ(UICC 第 6 版)の局所進行で診断されている<sup>1)</sup>。手術非適応の StageⅢ非小細胞肺癌においては、60Gy/30 分割を最低線量とする放射線治療とプラチナ製剤を含む化学療法を同時に行う同時化学放射線治療 (CCRT) が標準治療である<sup>2)</sup>。しかし、CCRT による治療成績は生存期間中央値で 20-27 ヶ月、2 年生存率 41-60%、5 年生存率 17-24%と不良である<sup>3-5)</sup>。また、Ⅲ期非小細胞肺癌に対する化学放射線治療後の再発形式に関する報告<sup>6-9)</sup>や、早期肺癌に対する体幹部定位放射線治療 (SBRT) 後の再発形式に関する報告<sup>10)</sup>はあるが、病理組織型別の再発様式検討を行っている報告はない。また、StageⅢ非小細胞肺癌における放射線治療は、予防的リンパ節領域を含めた範囲に 40Gy/20 分割照射し、その後局所へ 20-26Gy/10-13 分割照射する方法が標準となっているが、本邦においては予防的リンパ節領域照射(ENI)の必要性については未だ一定の見解を得ていない。世界的には ENI を省略した病巣部照射(IFRT)が主流となりつつあり、これは治療開始から原発巣及び転移リンパ節のみに限局して照射を行うものである。ENI と IFRT の典型的な照射フィールドを図 1 に示す。IFRT は ENI と比較して正

常臓器への照射線量を低減することができ、それにより放射線治療による放射線肺臓炎や放射線食道炎発症のリスクを軽減することが期待できる。

StageⅢNSCLC に対する従来の根治的 CCRT を施行した後に、免疫チェックポイント阻害薬である Durvalumab 投与を行うことで予後が大きく改善することが報告されており<sup>11),12)</sup>、今後の標準治療となる可能性がある。免疫チェックポイント阻害薬の地固め治療に移行するためには、CCRT により病勢がコントロールされていることと、Grade2 以上の放射線肺臓炎が生じていないことが必要であり、今後は従来以上に安全性の高いかつ効果的な放射線治療法、すなわち有害事象のリスクが低く局所制御率が良好な放射線治療法が重要になっていくと思われる。本研究においては当院で過去に根治的放射線治療を受けた StageⅢNSCLC 患者を後方視的に解析し、組織型や照射範囲による再発形式の違いおよび照射範囲による有害事象の出現頻度を調査し、適切な放射線治療方法を検討することを目的とした。

### 3 研究目的

根治的放射線治療を行った手術非適応 **StageⅢ** 非小細胞肺癌の組織型、照射範囲による局所再発の頻度および有効性、安全性を比較検討し、適切な放射線治療法について検討する。

### 4 研究方法

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則を遵守し、東北大学病院倫理委員会の承認を得て実施された。

#### 4.1 対象

東北大学病院で 2000 年 4 月から 2016 年 3 月にかけて根治的放射線治療が施行された手術非適応 **StageⅢ** 非小細胞肺癌患者を対象とした。患者は東北大学放射線治療科の患者データベースより検索、診療録を調査した。腫瘍は UICC 第 6 版 TNM 分類に従って分類した。

根治的放射線治療は原発病変および転移リンパ節に根治線量(1.8-2Gy/回で総線量 50Gy 以上。)照射したものとした。**StageⅢ** 非小細胞肺癌と診断されたが、対側肺門部にリンパ節に転移があり根治的放射線治療が不可能な症例、転移リンパ節と診断されたものすべてに照射されていない症例、すなわち根治的放射線治療を施行されていないものは除外した。根治的放射線治療が適応にならない基準として一般的に用いら

れているものを以下に示す。

- ・ 原発巣の対側肺門にリンパ節転移のあるもの。
- ・ 根治的治療法を施行した場合に正常臓器の耐用線量(脊髄の最大線量 < 46Gy、肺(両側肺合計) V20Gy < 35%)などが遵守できないと予想されるもの(X線シミュレータの場合は X 線シミュレータ画像上で照射野が片側肺の 1/2 を超えることが予想されるもの)。

## 4.2 診断

病理学的診断は喀痰細胞診、気管支鏡検査による経気管支肺生検、擦過細胞診により行われた。気管支鏡検査で診断が得られなかったものや気管支鏡で到達が困難と予想された症例などではエコーガイド下生検や CT ガイド下生検、胸腔鏡下生検、縦隔鏡下生検などが施行された。原発病変の大きさ、周囲臓器への浸潤の評価及び体幹部の遠隔転移の有無の評価には造影 CT および FDG-PET 検査が用いられ、脳転移の有無の評価に脳 MRI が用いられた。また、FDG-PET が行われていない症例では骨転移の有無の評価に骨シンチグラフィが用いられた。

## 4.3 治療

### 4.3.1 放射線治療

直線加速器を用い、原則として 1 日 1 回、1 回 2Gy で週 5 回、30-33 日間で合計 60-

66Gy を照射した。予定の休止期間は設けなかった。照射範囲が広く、有害事象が強く出現することが懸念された症例に対しては主治医の判断により 1 回 1.8Gy に線量を減量して照射した。標的体積は肉眼的腫瘍体積(GTV(gross tumor volume))として原発病変(GTVp)と転移リンパ節(GTVn)を描出し、臨床的標的体積(CTV(clinical target volume))として GTVp 周囲 0.5-1.0cm、GTVn 周囲 0.5-1.0cm の領域とした。予防域リンパ節照射を行う場合は、予防的リンパ節領域として同側肺門、気管分岐リンパ節、上縦隔リンパ節までを CTV に含めた。上縦隔や鎖骨上リンパ節に転移があると診断されたものについては両側鎖骨上窩リンパ節領域（または同側鎖骨上窩リンパ節領域）も CTV に含めた。体内標的体積(ITV(internal target volume))として X 線透視などで呼吸性移動を確認して CTV に体内マージン(internal margin)を追加し、さらに患者位置の変化、セットアップエラー、人的エラーなどを考慮したセットアップマージンを考慮して、CTV に 1.0cm 程度追加して計画標的体積(PTV(planning target volume))とした。標的病変の輪郭描出の一例を図 2, 3 に示す。原則として 40Gy/20 分割までは ENI を前後対向 2 門もしくは field in field 法を用いた 3-4 門で照射を行い、20-26Gy/10-13 分割を病巣部局所に絞って脊髄を照射範囲から外すために斜めからの対向 2 門による boost 照射を行った。線量分布図の一例を図 4 に示す。

リスク臓器の線量制限は以下の参考値を目標とした。

脊髄：最大線量 < 46Gy

肺（両側肺合計）：V20Gy < 35%

（V20Gy とは臓器全体のうち 20Gy 以上照射される体積の割合(%)を示す。）

上記は CT シミュレータですべての計画を行った場合のみ評価可能であり、X 線シミュレータで行った場合は、X 線シミュレータ画像上で照射野が片側肺の 1/2 を超えないようにした。

一部の症例では患者の全身状態や照射される正常肺の体積などを考慮し、あるいは担当医の判断により ENI を行わず、最初から IFRT で行われた。これらの放射線治療計画は 2000 年 3 月から 2006 年 9 月までは、X 線シミュレータ(XIMATRON, Varian Medical Systems)で 40Gy/20 分割の初期照射計画を行い、boost 照射計画は CT シミュレータ(CADplan, version R6.5.7, Varian Medical Systems)で行った。2006 年 10 月以降は CT シミュレータ(ECLIPSE, version 8.6, version11.0, Varian Medical Systems)で行った。

#### 4.3.2 化学療法

全身状態が良好で基礎疾患など許容範囲の患者においては放射線治療と同時または照射期間の前後に化学療法を併用した。レジメンは、原則的にプラチナ製剤を含む化学療法が選択された。放射線治療と同時併用された主な化学療法のレジメンは以下の

通りであった。

- ・ CDDP(シブプラチン)+VNR (ビノレルビン)

CDDP 80mg/m<sup>2</sup> day1,8, VNR 20mg/m<sup>2</sup> day1,8 4週ごと 2 サイクル

- ・ weekly CBDCA (カルボプラチン) + PTX (パクリタキセル)

CBDCA AUC=2 day1, PTX 40mg/m<sup>2</sup> day1 毎週 6 サイクル

終了後 CBDCA AUC=5day1 , PTX 200mg/m<sup>2</sup> day1 3週ごと 2 サイクル追加

- ・ CBDCA(カルボプラチン) + PTX(パクリタキセル)

CBDCA AUC=6 day1, PTX 200mg/m<sup>2</sup> 3週ごと 2 サイクル

- ・ CDDP+UFT (テガフル・ウラシル)

CDDP 80mg/m<sup>2</sup> day1, UFT 400mg/m<sup>2</sup> day1-14 4週ごと 2 サイクル

- ・ CDDP+DTX (ドセタキセル)

CDDP 40mg/m<sup>2</sup> day1, DTX 40mg/m<sup>2</sup> day1, 8 4週ごと 2 サイクル

- ・ CBDCA+DTX

CBDCA AUC=5 day1, DXT 60mg/m<sup>2</sup> day1 4週ごと 2 サイクル

- ・ MVP (MMC(マイトマイシン)+VDS (ビンデシン) +CDDP)

MMC 8mg/m<sup>2</sup> day1, VDS 3mg/m<sup>2</sup> day 1,8, CDDP 80mg/m<sup>2</sup> day1

4週ごと 2 サイクル

- ・ CDDP+PEM (ペメドレキセド)

CDDP 75mg/m<sup>2</sup> day1, PEM 500mg/m<sup>2</sup> day1 4 週ごと 2 サイクル

- ・ CDDP+ETP(エトポシド)

CDDP 50mg/m<sup>2</sup> day1,8, ETP 50mg/m<sup>2</sup> day1-5 4 週ごと 2 サイクル

#### 4.4 フォローアップおよびエンドポイント

照射終了後のフォローアップとしては、基本的に照射終了後 2-6 週間以内に診察、胸部 CT 検査を施行した。その後は 3 から 6 ヶ月毎に診察、CT 検査を行い、照射終了後 2 年以降は 6 ヶ月毎に診察と胸部 CT を施行した。

エンドポイントは、無増悪生存期間(局所制御および新規転移無しの生存)および全生存期間とした。

##### 4.4.1 全生存期間・無増悪生存期間

照射開始日を基準日とし、死亡例については死亡確認日まで、生存例については最終生存確認日までを生存期間とした。無増悪生存期間については照射開始日を基準日とし、再発・新規転移が認められた患者では再発・新規転移が認められた日までの期間を、無増悪継続の患者は最終確認日までを無増悪生存期間とした。

##### 4.4.2 局所再発・新規転移

根治的（化学）放射線治療終了後の定期診察で CT や FDG-PET などの画像検査で



病巣部の増大が認められた場合を局所再発、遠隔転移や治療開始前の画像診断では認められていなかった所属リンパ節転移が出現したと認められた場合を新規転移とした。局所再発は原発巣再発、転移リンパ節再発を区別した。原発巣と転移リンパ節が一塊となり区別困難なものは原発巣再発とした。局所再発、新規転移病変出現の有無の判断は主科担当医の判断により再発、新規転移病変出現と評価されたものとし、その判断の根拠となる画像検査が施行された日を局所再発日、新規転移病変出現日とした。脳転移については造影 MRI(または造影 CT)により、リンパ節転移や肝転移、副腎転移は体幹部 CT や FDG-PET で診断された。骨転移は CT、FDG-PET の他に一部の症例では骨シンチグラフィが診断に用いられた。肺転移については CT または FDG-PET で診断された。肺転移と多発癌の鑑別については放射線診断科の画像読影レポートに基づいた主科担当医の判断としたが、一部の症例で気管支鏡検査が施行され、病理組織的診断により鑑別が行われた。治療終了後初回の画像検査で病勢進行と判断された患者は治療終了後の初回評価時（画像検査施行日）を再発日とした。

#### 4.4.3 有害事象

治療期間中およびフォローアップ中の有害事象に関して、CACAE version 4.0 に基づき放射線肺臓炎、放射線食道粘膜炎、骨髄抑制について評価した。

#### 4.5 統計解析

全生存(OS)および無増悪生存(PFS)、局所再発、新規転移については、照射開始日よりイベント発生日または最終観察日までを計算し、生存曲線を Kaplan-Meier 法で描き Log-rank 法で検定した。 $p$  値 0.05 未満を統計学的に有意と定義した。ハザード比は Cox 比例ハザード分析で算出した。患者の統計学的特徴の群間比較は  $\chi^2$  検定またはフィッシャーの正確率検定、マン・ホイットニーU 検定を用いて分析した。さらに群間比較では傾向スコアマッチングを行い交絡因子の影響を除外して評価した。交絡因子として 1)年齢、2)性別、3)T 因子、4)N 因子、5)performance status(PS)、6)喫煙歴(Brinkman index)、ENI 群と IFRT 群との比較についてはそれらに加えて 7)組織型も因子とした。交絡因子をロジスティック回帰分析より傾向スコアを算出し、傾向スコアが最も近いもの同士でペアを作る、1 対 1 最近傍マッチングを用いた。Caliper 係数を 0.2 に設定した。1) 腺癌と扁平上皮癌の比較、2) CCRT 症例のみに限定した腺癌と扁平上皮癌の比較、3) ENI 群と IFRT 群の比較、4) CCRT 症例のみに限定した ENI 群と IFRT 群の比較、5) 腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較、6) CCRT 症例のみに限定した腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較、7) 扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較、8) CCRT 症例のみに限定した扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較、においてその対象症例の中でそれぞれに傾向スコア

アマッチングをおこないペアを作成し、ペアを作成した（マッチした）症例で解析をおこなった。解析ソフトは JMP version14(SAS Institute Inc)を用いた。

## 5 研究結果

### 5.1 患者背景・臨床的特徴・治療内容

適格症例は合計 217 例であった。患者背景、臨床的特徴を表 1,2 に示す。同時化学放射線療法(CCRT)を受けた患者は 145 例(66.8%)、逐次化学放射線療法(SCRT)は 24 例(11.1%)、放射線治療単独は 48 例(22.1%)であった。照射方法に関して、ENI で照射された患者は 175 例(80.7%)、IFRT は 42 例(19.3%)であった(表 3)。放射線治療と同時併用された化学療法内容を表 4 に示す。

### 5.2 治療結果

#### 5.2.1 全生存・無増悪生存

観察期間の中央値は 18.2 ヶ月(範囲 1.4-164.7 ヶ月)、生存例の観察期間の中央値は 40.5 ヶ月(範囲 1.4-164.7)であった。全体の生存期間中央値(MST)は 20.3 ヶ月(95%信頼区間(CI) 17.6-27.8)、3 年、5 年生存率はそれぞれ 36.5%(95% CI 29.9-43.5)、26.2%(95% CI 20.0-33.5)であった(図 5.A)。PFS の中央値は 8.9 ヶ月(95% CI 8.0-10.9)、3 年、5 年無増悪生存率はそれぞれ 19.4%(95%CI 14.5-25.5)、17.5%(95%CI 12.7-23.4)であった(図 5.B)。

CCRTを受けた患者のMSTは27.8ヶ月(95%CI 19.3-36.0)、3年、5年生存率はそれぞれ41.3%(95%CI 33.2-49.9)、32.7%(95%CI 24.8-41.8)であった。SCRTを受けた患者のMSTは15.6ヶ月(95%CI 8.5-36.3)、3年、5年生存率はそれぞれ29.5%(95%CI 13.8-52.2)、11.8%(95%CI 3.1-36.0)、照射単独で治療された患者のMSTは13.8ヶ月(95%CI 8.2-19.1)、3年、5年生存率はそれぞれ15.5%(95%CI 6.3-33.4)、10.3%(95%CI 3.0-29.8)であり、CCRTで有意に良好であった( $p=0.0039$ )(図5.C)。PFSの中央値はCCRT群で10.4ヶ月(95%CI 8.3-12.5)、SCRT群で7.8ヶ月(95%CI 3.3-16.5)、照射単独群で6.8ヶ月(95%CI 5.5-10.9)でありCCRTで有意に良好であった( $p=0.0356$ )(図5.D)。

#### 5.2.2 局所再発、新規転移

全体で90例(41.5%)に局所再発がみられた。新規転移病変が出現したものは100例(46.1%)であった。39例(18.0%)では局所再発と新規転移病変が同時期に出現した。CCRT群では57例(39.3%)に局所再発がみられ、新規転移病変の出現は69例(47.9%)にみられた。27例(18.6%)で局所再発と新規転移病変が同時に出現した(表5)。

### 5.3 腺癌と扁平上皮癌の比較

#### 5.3.1 全体における比較

腺癌と扁平上皮癌の患者背景と臨床的特徴を表6に示す。MSTは腺癌32.2ヶ月

(95%CI 19.5-47.1)、扁平上皮癌 15.1 ヶ月(95%CI 15.1-23.9)と腺癌で有意に良好であった( $p=0.0059$ , HR 0.60(95%CI 0.42-0.86))(図 6.A)。PFS は腺癌と扁平上皮癌で有意差はみられなかった(PFS 中央値 腺癌 11.1 ヶ月(95%CI 8.1-16.5)、扁平上皮癌 8.3 ヶ月(95%CI 7.0-10.4,  $p=0.1092$ , HR 0.75(95%CI 0.54-1.03))(図 6.B)。

腺癌では局所再発が 30 例(31.9%)、新規転移が 57 例(60.6%)認められ(内 21 例(22.3%)は局所、新規転移両方)、扁平上皮癌では局所再発が 53 例(56.4%)、新規転移が 33 例(35.1%)(内 20(21.3%)例は局所、新規転移両方)認められた(表 10)。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意に多く( $p<0.0001$ , HR 0.40, 95% CI 0.25-0.62)、1 年および 2 年局所制御率は腺癌でそれぞれ 79.8%(95%CI 69.8-87.1))、68.3%(95%CI 56.7-78.1))、扁平上皮癌でそれぞれ 52.9%(95%CI 42.0-63.6 )、35.9%(95%CI 25.7-47.7)と扁平上皮癌で有意に不良であった(図 6.C, 表 10)。原発巣と転移リンパ節再発に分けて比較した場合、原発巣再発に関しては扁平上皮癌が腺癌に対して有意に多かった ( $p=0.0002$ , HR 0.38, 95%CI 0.38-0.61) (表 10)。転移リンパ節再発に関しては、腺癌と扁平上皮癌で有意差はみられなかった( $p=0.0906$ , HR 0.54, 95%CI 0.29-1.00)(表 10)。新規転移に関して、腺癌は扁平上皮癌に対して有意に多かった( $p=0.0180$ , HR 1.67, 95% CI 1.09-2.59)(図 6.D, 表 10)。

### 5.3.2 全体における比較 傾向スコアマッチング後

腺癌と扁平上皮癌で背景因子を揃えるために、腺癌患者全体と扁平上皮癌患者全体の間で傾向スコアマッチングを行った（選択した因子、方法は 4.5 統計解析を参照）。

傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 7 に示す。OS は腺癌と扁平上皮癌で有意差はみられなかった（MST 腺癌 19.5 ヶ月(95%CI 14.0-33.1), 扁平上皮癌 19.1 ヶ月(95% CI 15.1-25.6),  $p=0.2645$ , HR 0.79 (95%CI 0.51-1.20))(図 7.A)。PFS も両群間で有意差はみられなかった(PFS 中央値 腺癌 10.9 ヶ月(95%CI 7.3-13.9), 扁平上皮癌 8.4 ヶ月(95%CI 7.0-10.8),  $p=0.4887$ , HR 0.88(95%CI 0.58-1.33) )(図 7.B)。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意に多く( $p=0.0031$ , HR 0.44, 95% CI 0.25-0.76)、1 年および 2 年局所制御率は腺癌でそれぞれ 73.3%(95%CI 59.6-83.6))、64.3%(95%CI 49.1-77.1))、扁平上皮癌でそれぞれ 55.2%(95%CI 41.9-67.8 )、37.4%(95%CI 25.1-51.6)と扁平上皮癌で有意に不良であった (図 7.C, 表 10)。原発巣と転移リンパ節再発に分けて比較した場合、原発巣再発に関しては扁平上皮癌が腺癌に対して有意に多かった ( $p=0.0090$ , HR 0.46, 95%CI 0.25-0.83) (表 10)。転移リンパ節再発に関しても、扁平上皮癌が腺癌と比較して有意に多かった ( $p=0.0373$ , HR 0.46, 95%CI 0.25-0.83)(表 10)。新規転移に関して、腺癌は扁平上皮癌に対して有意に多かった( $p=0.0247$ , HR 1.75, 95% CI 1.07-2.90)(図 7.D,

表 10)。

### 5.3.3 CCRT 群における比較

CCRT を受けた患者のみに限定して解析をおこなった。患者背景を表 8 に示す。OS の比較では MST はそれぞれ 47.0 ヶ月(95%CI 25.3-90.7)、20.6 ヶ月(95%CI 15.5-27.9)と腺癌で有意に良好であった( $p=0.0183$ , HR 0.60 (95%CI 0.39-0.92))(図 8.A)。

PFS では腺癌と扁平上皮癌で有意差はみられなかった(PFS 中央値 腺癌 11.4 ヶ月(95%CI 8.1-17.2) (図 8.B)。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意に多く( $p=0.0055$ , HR 0.48, 95% CI 0.28-0.81)、1 年および 2 年局所制御率は腺癌でそれぞれ 81.6%(95%CI 70.2-89.2))、69.2%(95%CI 55.9-79.9))、扁平上皮癌でそれぞれ 57.0%(95%CI 43.3-69.6 )、43.3%(95%CI 30.1-57.4)と扁平上皮癌で有意に不良であった (図 8.C, 表 10)。原発巣再発に関しても、扁平上皮癌が腺癌に比較して有意に再発が多かった( $p=0.0056$ , HR 0.44, 95%CI 0.24-0.79)(表 10)。転移リンパ節再発では扁平上皮癌と腺癌とで有意な差はみられなかった( $p=0.4514$ , HR 0.75, 95%CI 0.36-1.60) (表 10)。新規転移は腺癌で有意に多かった( $p=0.0471$ , HR 1.66, 95%CI 1.01-2.78) (図 8.D 表 10)。

#### 5.3.4 CCRT 群における比較 傾向スコアマッチング後

CCRT を受けた腺癌患者全体と CCRT を受けた扁平上皮癌患者全体の間で傾向スコアマッチングを行った。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 9 に示す。OS の比較では MST は腺癌 51.7 ヶ月(95%CI 18.7-NR)、扁平上皮癌 20.6 ヶ月(95%CI 14.8-30.6)で有意差は認められなかったが腺癌がやや良好であった( $p=0.0659$ , HR 0.60 (95%CI 0.34-1.04))(図 9.A)。PFS では PFS 中央値は腺癌と扁平上皮癌でそれぞれ腺癌 13.7 ヶ月(95%CI 8.9-18.6、扁平上皮癌 8.9 ヶ月(95%CI 7.7-11.6)で有意差はみられなかった( $p=0.3328$ , HR 0.78(95%CI 0.47-1.30) (図 9.B)。局所再発に関して扁平上皮癌は腺癌に対して有意ではなかったが( $p=0.0848$ , HR 0.55, 95%CI 0.27-1.09)、1 年および 2 年局所制御率は腺癌でそれぞれ 76.0%(95%CI 59.9-87.1)、65.9%(95%CI 48.6-79.8)、扁平上皮癌でそれぞれ 58.9%(95%CI 42.4-73.7)、48.6%(95%CI 32.3-65.2)と扁平上皮癌で不良であった (図 9.C)。原発巣再発に関して、扁平上皮癌が腺癌に比較して有意ではなかったがやや再発が多かった( $p=0.0826$ , HR 0.52 , 95%CI 0.24-1.09)(表 10)。転移リンパ節再発では扁平上皮癌と腺癌とで有意な差はみられなかった( $p=0.7299$ , HR 0.85, 95%CI 0.32-2.26) (表 10)。新規転移に関しては有意ではなかったが腺癌で多い傾向がみられた( $p=0.622$ , HR 1.83, 95%CI 0.97-3.61) (図 9.D, 表 10)。



## 5.4 照射範囲(ENI と IFRT)の比較

### 5.4.1 全患者の比較

ENI を行った患者と IFRT を行った患者の患者背景と臨床的特徴を表 11 に示す。

ENI 群と IFRT 群との比較では、OS は MST が ENI 群が 24.7 ヶ月(95%CI 18.7-30.7)、IFRT 群が 13.1 ヶ月(95%CI 9.7-25.3)であり、ENI 群が IFRT 群と比較してやや良好な傾向はみられたが有意差は認められなかった( $p=0.1641$ , HR 0.76 95%CI 0.51-1.14) (図 10.A)。PFS の比較も同様に、ENI 群でやや良好な傾向はあったが両群間に有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 群 9.2 ヶ月, 95%CI 8.1-12.2, IFRT 群 7.8 ヶ月, 95%CI 7.8-11.2,  $p=0.1457$ , HR 0.77, 95%CI 0.54-1.11) (図 10.B)。新規転移に関しては両群間に有意差はみられなかった( $p=0.7249$ , HR 0.92, 95%CI 0.57-1.54)(図 10.C、表 15)。所属リンパ節転移についての比較では、ENI 群では 14 例(8.0%)、IFRT 群では 4 例(9.5%)の新規の所属リンパ節転移がみられ、両群間に有意差はみられなかった( $p=0.5561$ , HR 0.72, 95% CI 0.26-2.53)(図 10.D, 表 15)。

### 5.4.2 全患者の比較 傾向スコアマッチング

ENI 群全体と IFRT 群全体との間で傾向スコアマッチングを行った。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 12 に示す。OS は MST が ENI 群が 18.5 ヶ月(95%CI 13.8-33.1)、IFRT 群が 16.0 ヶ月(95%CI 11.3-27.3)であり、

ENI 群と IFRT 群との間に有意差は認められなかった。 $(p=0.6859, \text{HR } 1.11, 95\% \text{CI } 0.67-1.86)$  (図 11.A)。PFS の比較でも ENI 群と IFRT 群との間に有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 7.9 ヶ月, 95%CI 6.1-10.8, IFRT 8.9 ヶ月, 95%CI 6.8-11.3,  $p=0.5585, \text{HR } 1.15, 95\% \text{CI } 0.71-1.86$ ) (図 11.B)。新規転移に関しては両者間に有意差はみられなかった( $p=0.3162, \text{HR } 1.37, 95\% \text{CI } 0.74-2.57$ )(図 11.C、表 15)。所属リンパ節転移についての比較でも両群間に有意差はみられなかった( $p=0.3448, \text{HR } 0.35, 95\% \text{CI } 0.02-2.76$ )(図 10.D,表 15)。

#### 5.4.3 CCRT 症例における比較

CCRT を受けた患者の ENI 群と IFRT 群の患者背景を表 13 に示す。OS は MST が ENI 群が 32.2 ヶ月(95%CI 20.0-49.7)、IFRT 群が 15.9 ヶ月(95%CI 9.7-27.3)であり、ENI 群が IFRT 群と比較して有意に良好であった( $p=0.0215, \text{HR } 0.57, 95\% \text{CI } 0.36-0.94$ ) (図 12.A)。PFS では両群間に有意差はみられなかったが、ENI 群が良好な傾向がみられた (PFS 中央値 ENI 群 10.8 ヶ月, 95%CI 8.3-14.1, IFRT 群 9.2 ヶ月, 95%CI 6.2-11.3,  $p=0.0806, \text{HR } 0.68, 95\% \text{CI } 0.44-1.07$ ) (図 12.B)。新規転移に関しては両群間に有意差はみられず ( $p=0.9930, \text{HR } 1.00, 95\% \text{CI } 0.57-1.91$ )(図 12.C、表 15)、新規所属リンパ節転移でも両者間に有意差はみられなかった ( $p=0.9373, \text{HR } 1.06, 95\% \text{CI } 0.28-6.92$ ) (図 12.D, 表 15)。

#### 5.4.4 CCRT 症例における比較 傾向スコアマッチング

CCRT を受けた患者を ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこなった。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 14 に示す。OS は MST が ENI 群が 27.5 ヶ月(95%CI 12.3-74.5)、IFRT 群が 16.0 ヶ月(95%CI 11.3-27.9)であり、ENI 群が IFRT 群と比較して有意差はなかったがやや良好な傾向がみられた( $p=0.3354$ , HR 0.72, 95%CI 0.36-1.41) (図 13.A)。PFS も同様に有意差はなかったが ENI 群が良好な傾向がみられた(PFS 中央値 ENI 群 8.9 ヶ月, 95%CI 6.5-36.3, IFRT 群 9.5 ヶ月, 95%CI 6.8-15.8,  $p=0.3256$ , HR 0.73, 95%CI 0.38-1.38) (図 13.B)。新規転移に関しては両群間に有意差はみられなかった ( $p=0.9891$ , HR 1.01, 95% CI 0.45-2.27)(図 13.C, 表 15)。新規所属リンパ節転移についてはマッチした ENI 群の症例で所属リンパ節転移のあった症例はいなかった (図 13.D, 表 15)。

#### 5.5 腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

##### 5.5.1 腺癌患者全体における比較

腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の患者背景を表 16 に示す。OS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられず(MST ENI 30.7 ヶ月, 95%CI 18.7-47.1, IFRT 40.1 ヶ月, 95%CI 10.8-NR,  $p=0.5290$ , HR 1.29, 95%CI 0.62-3.12)(図 14.A)、PFS でも有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 10.9 ヶ月, 95%CI 8.0-17.2, IFRT 11.2 ヶ月,

95%CI 6.2-17.2,  $p=0.6162$ , HR 0.85, 95%CI 0.46-1.71) (図 14.B)。新規転移については ENI と IFRT で有意差はみられず( $p=0.4431$ , HR 0.76, 95%CI 0.39-1.65)(図 14.C, 表 20)、所属リンパ節転移についても有意差はみられなかった( $p=0.3868$ , HR 0.51, 95%CI 0.13-3.39)(図 14.D, 表 20)。

### 5.5.2 腺癌患者全体における比較 傾向スコアマッチング

腺癌患者全体における ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこなった。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 17 に示す。OS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられず(MST ENI 19.5 ヶ月, 95%CI 12.3-51.7, IFRT 40.1 ヶ月, 95%CI 10.8-NR,  $p=0.3839$ , HR 1.57, 95%CI 0.56-4.50)(図 15.A)、PFS でも有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 19.2 ヶ月, 95%CI 5.5-30.7, IFRT 11.2 ヶ月, 95%CI 6.2-17.2,  $p=0.5264$ , HR 0.75, 95%CI 0.30-1.83) (図 15.B)。新規転移については ENI と IFRT で有意差はみられず( $p=0.4735$ , HR 0.69, 95%CI 0.22-1.91)(図 15.C, 表 20)、領域内リンパ節転移についても有意差はみられなかった( $p=0.4965$ , HR 0.45, 95%CI 0.02-4.69)(図 15.D, 表 20)。

### 5.5.3 腺癌患者 CCRT 症例のみの比較

腺癌患者で CCRT を受けた患者のみで比較した。患者背景を表 18 に示す。OS は ENI と IFRT で有意差はみられず(MST ENI 47.0 ヶ月, 95%CI 20.0-90.7, IFRT 40.1

ヶ月, 95%CI 8.9-NR,  $p=0.9406$ , HR 0.97, 95%CI 0.44-2.56)(図 16.A)、PFS は ENI 群でやや良好な傾向があったが有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 19.2 ヶ月, 95%CI 5.5-30.7, IFRT 11.2 ヶ月, 95%CI 6.2-17.2,  $p=0.2141$ , HR 0.65, 95%CI 0.34-1.37)(図 16.B)。新規転移については ENI と IFRT で有意差はみられず( $p=0.3124$ , HR 0.68, 95%CI 0.33-1.57)(図 16.C, 表 20)、領域内リンパ節転移についても有意差はみられなかった( $p=0.2723$ , HR 0.42, 95%CI 0.10-2.87,)(図 16.D, 表 20)。

#### 5.5.4 腺癌 CCRT 症例のみの比較 傾向スコアマッチング

CCRT を受けた腺癌患者を ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこなった。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 19 に示す。

OS は ENI と IFRT で有意差はみられず(MST ENI 47.0 ヶ月, 95%CI 7.6-NR, IFRT 40.1 ヶ月, 95%CI 8.9-NR,  $p=0.8138$ , HR 1.15, 95%CI 0.36-3.69)(図 17.A)、PFS でも有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 12.8 ヶ月, 95%CI 3.7-32.9, IFRT 11.2 ヶ月, 95%CI 4.7-15.8,  $p=0.7110$ , HR 0.63, 95%CI 0.38-1.04)(図 17.B)。新規転移については ENI と IFRT で有意差はみられず( $p=0.6988$ , HR 0.82, 95%CI 0.28-2.29)(図 17.C, 表 20)、領域内リンパ節転移についても有意差はみられなかった( $p=0.5898$ , HR 0.42, 95%CI 0.10-2.87,)(図 17.D, 表 20)。

## 5.6 扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

### 5.6.1 扁平上皮癌患者全体における比較

扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の患者背景を表 21 に示す。扁平上皮癌において OS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかったが、ENI 群でやや良好な傾向がみられた(MST ENI 19.4 ヶ月, 95%CI 16.3-27.8, IFRT 12.0 ヶ月, 95%CI 7.8-21.6,  $p=0.1064$ , HR 0.65, 95%CI 0.39-1.13)(図 18.A)。PFS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかった(PFS 中央値 ENI 8.3 ヶ月, 95%CI 6.8-10.9, IFRT 8.5 ヶ月, 95% CI 5.9-11.3,  $p=0.5467$ , HR 0.86, 95%CI 0.53-1.45)(図 18.B)。新規転移に関して ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかった ( $p=0.4467$ , HR 1.41, 95%CI 0.62-3.80) (図 18.C, 表 25)。領域内リンパ節転移に関しても ENI 群と IFRT 群では有意差はみられなかった( $p=0.5097$ , HR 2.01, 95%CI 0.34-38.0)(図 18.D, 表 25)。

### 5.6.2 扁平上皮癌患者全体における比較 傾向スコアマッチング

扁平上皮癌患者全体で ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこなった。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 22 に示す。OS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかったが ENI 群でやや良好な傾向がみられた(MST ENI 19.4 ヶ月, 95%CI 10.0-49.7, IFRT 12.6 ヶ月, 95%CI 7.8-23.9,  $p=0.2339$ , HR 0.65, 95%CI 0.31-1.32)(図 19.A)。PFS は ENI 群と IFRT 群で有意差はみられな

かった(PFS 中央値 ENI 10.8 ヶ月, 95%CI 6.4-21.7, IFRT 8.7 ヶ月, 95% CI 5.9-14.6,  $p=0.3370$ , HR 0.72, 95%CI 0.35-1.41)(図 19.B)。新規転移に関して ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかった ( $p=0.8901$ , HR 0.92, 95%CI 0.27-3.06) (図 19.C, 表 25)。領域内リンパ節転移に関しても ENI 群と IFRT 群では有意差はみられなかった ( $p=0.5109$ , HR 2.20, 95%CI 0.21-47.3)(図 19.D, 表 25)。

### 5.6.3 扁平上皮癌 CCRT 症例のみの比較

扁平上皮癌患者の中で CCRT を受けた患者のみの患者背景を表 23 に示す。OS は有意差はみられなかったが ENI 群で良好な傾向がみられた(MST ENI 22.9 ヶ月, 95%CI 17.8-32.6, IFRT 13.1 ヶ月, 95%CI 6.1-27.9,  $p=0.1359$ , HR 0.62, 95%CI 0.33-1.21)(図 20.A)。PFS では ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかった (PFS 中央値 ENI 8.3 ヶ月, 95%CI 6.5-13.0, IFRT 8.9 ヶ月, 95%CI 5.9-15.8,  $p=0.4527$ , HR 0.79, 95%CI 0.44-1.50)(図 20.B)。新規転移については ENI 群と IFRT 群で有意差はみられず ( $p=0.6445$ , HR 1.27, 95%CI 0.50-3.87)(図 20.C, 表 25)、領域内リンパ節転移に関しては、IFRT 群では領域内リンパ節に転移した症例はいなかった( $p=0.2149$ )(図 20.D, 表 25)。

### 5.6.4 扁平上皮癌 CCRT 症例のみの比較 傾向スコアマッチング

CCRT を受けた扁平上皮癌患者で ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこ

なった。傾向スコアマッチングでマッチし選択された患者群の患者背景を表 24 に示す。OS は ENI 群と IFRT 群との間で有意差はみられなかった(MST ENI 18.5 ヶ月, 95%CI 6.9-29.2, IFRT 13.1 ヶ月, 95%CI 6.1-27.3,  $p=0.7830$ , HR 1.12, 95%CI 0.50-2.50)(図 21.A)。PFS では ENI 群と IFRT 群で有意差はみられなかった (PFS 中央値 ENI 6.7 ヶ月, 95%CI 3.5-9.4, IFRT 8.9 ヶ月, 95%CI 5.9-15.8,  $p=0.2898$ , HR 1.51, 95%CI 0.69-3.32)(図 21.B)。新規転移については ENI 群と IFRT 群で有意差はみられず( $p=0.4976$ , HR 1.51, 95%CI 0.45-5.23)(図 21.C, 表 25)、領域内リンパ節転移に関しては、IFRT 群では領域内リンパ節に転移した症例はいなかった( $p=0.1229$ )(図 21.D, 表 25)。

## 5.7 有害事象

有害事象について表 26 に示す。Grade2 以上の放射線肺臓炎は 57 名(26.3%)に認められた。内訳は Grade2 が 35 名(16.1%)、Grade3 が 15 名(6.9%)、Grade4 が 2 名(0.9%)、Grade5 が 5 名(2.3%)であった。Grade2 もしくは 3 の放射線食道炎が 66 名(30.4%)に認められた。また Grade3 以上の骨髄抑制が 87 例(40.1%)にみられた)。照射範囲で有害事象の頻度を比較した。Grade2 以上の放射線肺臓炎に有意差はなかったが IFRT でやや多くみられた。Grade3 以上の放射線肺臓炎や Grade2 以上の放射線食道粘膜炎、Grade3 以上の骨髄抑制は両群間で有意差はみられなかった。傾向ス



コアマッチングでマッチし選択された ENI 群と IFRT 群で比較したが、Grade 2 以上の放射線肺臓炎および Grade2 以上の放射線食道粘膜炎は IFRT 群で有意に多く出現していた(表 27)。

## 6 考察

本研究では手術非適応のⅢ期非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療後の再発形式について組織型、照射方法による違いについて検討した。組織型については腺癌と扁平上皮癌との再発形式の違いについて局所再発、新規転移、さらに局所再発については、原発巣再発と転移リンパ節再発に分けて評価した。調べ得る限りでは、非小細胞肺癌の大部分を占める腺癌と扁平上皮癌における放射線治療後の再発形式についての報告はなかった。結果の通り、局所再発については扁平上皮癌で有意に頻度が高かった。化学療法の効果として放射線治療の感受性の増感効果がある。腺癌と扁平上皮癌で化学療法による放射線感受性の増感効果を比較した報告は確認し得る限りではなかったが、扁平上皮癌において化学療法による放射線感受性の増感効果が低いことも局所制御を不良にしている原因の可能性は否定できないと考えられる。しかし CCRT 症例のみの検討では扁平上皮癌と腺癌との局所制御率の差はやや縮まっており、そのことから化学療法の増感効果が扁平上皮癌で低い可能性は積極的には考え

にくい。当院では非小細胞肺癌に対する根治を目的とした放射線治療では総線量は 60Gy/30 分割を基本としている。今回の結果を踏まえると扁平上皮癌において、局所制御率が不良であった理由の一つとして、総線量 60Gy では扁平上皮癌においては照射線量が不足している可能性が示唆される。非小細胞肺癌における根治的放射線治療について、線量増加の試みはいくつか報告されている。Bradley らは RTOG0617 において総線量 60Gy と 74Gy を IFRT で比較する線量増加試験をおこなった<sup>13)</sup>。結果は 74Gy 照射群で有害事象が多く、OS も不良であった。この結果も踏まえて、日本肺癌ガイドラインでは 74Gy 以上の照射を行うべきではないとしている。しかし、この臨床試験では組織型による治療成績の評価はされておらず、扁平上皮癌のみにおいての総線量別による治療成績の差は不明である。また、Diessen らは局所進行非小細胞肺癌に対する CCRT 後の局所および領域リンパ節再発の解析を報告しているが<sup>8)</sup>、その中の再発リスク因子の単変量解析で扁平上皮癌と腺癌とを比較し有意差がないとしていた。この研究における放射線治療は総線量 66Gy/24 分割であり 1 回線量を 2.75Gy で照射している。細胞生存率(SF)に関して線量(D)に比例する部分( $\alpha D$ )と線量の二乗に比例する部分( $\beta D^2$ )とを併せたものと考えた LQ モデルによると、細胞生存率は次式で表される。

$$SF=\exp(-\alpha D-\beta D^2)$$

一次項の細胞死と二次項の細胞死が等しい線量 ( $\alpha D = \beta D^2$ ) を  $\alpha/\beta$  比と呼ぶ。 $\alpha/\beta$  比は腫瘍細胞や急性反応組織で高い。EQD2 は 1 回線量  $d(\text{Gy})$  で総線量  $D(\text{Gy})$  を照射した場合と等しい生物学的効果を得るための 1 回線量を  $2\text{Gy}$  とした場合の総線量の値 ( $\text{Gy}$ ) である。EQD2 は次式で表される。

$$\text{EQD2} = D(d + (\alpha/\beta)) / (2 + (\alpha/\beta))$$

腫瘍の  $\alpha/\beta$  を 10 とした場合、 $66\text{Gy}/24$  分割 ( $2.75\text{Gy}/\text{回}$ ) は

$$\text{EQD2} = 66(2.75 + 10) / (2 + 10) = 70.1(\text{Gy})$$

に相当する。単変量解析のみの結果ではあるが、このことは、扁平上皮癌においては総線量の増加により局所制御率を向上し得ることを示唆している。本研究においてはほとんどの症例が総線量  $60\text{Gy}/30$  分割で照射されており、総線量の違いによる局所再発率の検討を行うことはできなかった。扁平上皮癌の線量増加について今後前向き試験の是非の検討が必要と考える。しかし現在は  $74\text{Gy}$  以上の高線量の照射を行わないように推奨されていることや、CCRT 後の免疫チェックポイント阻害薬の地固め治療が標準治療になりつつあることから、線量増加により放射線肺臓炎などの有害事象の頻度が増加するリスクを考慮すると、線量の増加は慎重に検討する必要があると考える。

当施設においては局所進行非小細胞肺癌における根治的放射線治療は基本的に

40Gy/20 分割を原発病変および転移リンパ節に加え予防的リンパ節領域を含めた予防的リンパ節領域照射(ENI)とし、その後病巣部に絞り 20-26Gy/10-13 分割の追加照射を行っている。最初から病巣部のみに照射する病巣部照射(IFRT)は、一部担当医の判断で行っているものの他は、患者の全身状態から広範囲の照射はリスクが高いとされたものや、原発病変の大きさ、部位により ENI では照射範囲が広範囲になり、正常臓器の線量制約が遵守できないと判断され、止むを得ず IFRT としたものが大部分を占めている。したがって、ENI 群と IFRT 群とで患者背景が異なるため正確な評価は困難であるが、今回の研究結果では ENI 群が IFRT 群と比較して OS、PFS は良好な傾向を示した。特に CCRT を受けた患者の中での OS 比較では有意に ENI 群が良好であった。傾向スコアマッチングを行いマッチした群症例での比較で有意差はみられなくなったものの、やはり ENI 群で良好な傾向を示しており、マッチングにより症例数が大幅に減少したために有意差が無くなったものと推察される。また腺癌患者において、有意差はなかったが新規転移と所属リンパ節転移が IFRT 群でやや多かった。腺癌患者の IFRT 群患者が 12 例と少数であり正確な評価は困難であるが、腺癌においては IFRT により照射範囲外の再発が増加する可能性も否定はできず今後さらに症例を集積して検討する必要があると考える。有害事象の発生については放射線食道粘膜炎や骨髄抑制、Grade3 以上の放射線肺臓炎では両群間で有意な差はみられ

なかったが、Grade 2 以上の放射線肺臓炎が IFRT 群でやや頻度が高かった。傾向スコアマッチング後の症例でも比較したが、こちらでは IFRT 群で有意に Grade2 以上の放射線肺臓炎と放射線食道粘膜炎の発生率が高いという結果となった。前述のように当診療科では従来基本的には ENI を選択し、患者状態や線量分布図を考慮して IFRT を選択しており、それらの背景因子が影響している可能性は高いと考えるが、少なくとも本研究結果では有害事象の安全性を証明することはできなかった。先行研究の報告では Yuan らは ENI 群と IFRT 群との無作為比較試験で IFRT 群が 1 年、2 年、5 年生存率がそれぞれ ENI 群で 60.4%, 25.6%, 18.3%、IFRT 群が 69.9%, 39.4%, 25.1% ( $p=0.20$ ) と差がないことと、放射線肺臓炎は IFRT 群で有意に少なかったことを報告している<sup>14)</sup>。IFRT では照射されない領域リンパ節の転移が懸念されるが、Yuan らは ENI と IFRT とでは新たな所属リンパ節転移の頻度に有意差はなかったとも報告している。また Fernandes らは後方視的研究において、ENI 群と IFRT 群を比較し、両群間で OS に差がないこと(1 年、2 年 OS、MST はそれぞれ ENI 群 66.3%, 40.1%, 17.7 ヶ月、IFRT 群 62.2%, 43.7%, 17.2 ヶ月,  $p=0.94$ ) や照射されていない所属リンパ節転移に差がなかったこと、IFRT 群は ENI 群と比較して放射線食道炎の発症が少ないことが報告されている<sup>15)</sup>。現在、世界的には IFRT が主流となっている。Grade2 以上の放射線肺臓炎の発症リスクを低下させるためには、放射線治療

単独では肺への線量を 20Gy 以上照射される体積の割合(V20Gy)を、40%を超えないようにすることが重要と報告されており<sup>16)</sup>、化学療法を併用する場合には V20Gy が 25%を超えないようにすることが推奨されている<sup>15)</sup>。それ以外に V30Gy や平均肺線量(MLD)などのパラメーターも放射線肺臓炎の発生との相関が報告されている<sup>18-20)</sup>。また肺癌への放射線治療による有害事象として放射線食道炎があるが、それについても発症と関連する食道線量のパラメーターが報告されており<sup>21),22)</sup>、食道の V35Gy や V40Gy、V60Gy などが放射線食道炎の発症と関連するとされている。放射線肺臓炎の発症は予後を有意に悪化させるとされており<sup>23)</sup>、また治療期間中に休止期間を置くことは治療効果を悪化させるとされており、高度の急性期有害事象は治療休止の原因となることが多いため、有害事象の発症のリスクを軽減することは予後改善に重要である。ENI から IFRT へ照射範囲を限局させることにより、標的への線量分布の改善と、正常臓器への線量軽減が可能となる。また正常臓器への線量軽減により放射線食道炎や放射線肺臓炎などの有害事象の発症率、重症度を下げることが期待でき、急性期有害事象を軽減により照射休止の頻度を下げることと、放射線肺臓炎の発症率を下げることで予後の向上が期待できる。しかし前述のように本研究で IFRT 群の ENI 群に対する優位性は証明されておらず、本研究結果をもって全症例における IFRT への移行を推奨することはできず、個々の症例に応じて用いられるべきと考える。先行

研究では IFRT の非劣勢、安全性が報告されており、世界的にも IFRT へ移行しつつあるため IFRT へ移行することは許容され则认为るが、放射線治療科と主担当科との十分な協議の上実施されるべきである。また、IFRT の場合診断時に転移なしとされた領域リンパ節には照射されないことから、正確な病変の局在診断がより重要となり、呼吸器内科、呼吸器外科、放射線治療科、放射線診断科のより綿密な連携が重要である。本邦においても今後 ENI と IFRT のランダム化試験が必要であるとする。

Ⅲ期非小細胞肺癌の根治的化学放射線治療後に免疫チェックポイント阻害薬である Durvalumab を投与する PACIFIC 試験において、Durvalumab 投与群がプラセボ群に対して有意に OS、PFS を改善することが示された<sup>11),12)</sup>。この試験の対照群と本研究の症例(CCRT 群)を比較すると、やや遠隔転移が本研究の方が多く、PFS の中央値が長い(PACIFIC 対照群 5.8 ヶ月、本研究 10.4 ヶ月)が、OS に関してはほぼ同様の結果であった(1 年、2 年生存率、MST 本研究 CCRT 症例 (76.8%, 53.4%, 27.8 ヶ月)、PACIFIC 試験対照群(75.3%, 55.6%, 28.7 ヶ月)。Durvalumab 投与群の 1 年生存率は 83.1%、2 年生存率は 66.3% (中央値は未到達) であり、OS が有意に改善されている。本研究で CCRT を受けた患者の多くが Durvalumab 投与の適応患者になると思われ、今後は StageⅢの NSCLC 患者の予後が大きく改善されることが期待される。Durvalumab 投与の条件として、CCRT によって Grade2 以上の放射線肺臓炎

を生じていないことが条件となっている。そのため放射線肺臓炎発症のリスクを軽減することは今後より大きく予後を改善すると考えられ、今まで以上に重要な要素になると思われる。

本研究の **limitation** であるが、一つは単施設での後方視的研究であるということである。また、照射範囲については前述のように患者の全身状態や照射範囲により選択していることもあり、正確な比較検討は困難であった。また、今回解析に用いた傾向スコアマッチングは、交絡因子の影響を取り除くことで比較する対象群間の患者背景を一致させることで擬似無作為化が行える方法であり、無作為比較試験が困難な治療や対象群の比較に有用である。しかし、交絡因子として選択していない因子に関しては取り除かれないことから本来の無作為試験には及ばない。また今回用いた 1 対 1 最近傍マッチング法は両群間から 1 対 1 のペアを作成する方法であるため、少ない群の症例数に合わせて、対象症例が大幅に減少してしまい、そのことにより本来はみられたはずの有意差が無くなることがある。本研究でも ENI 群と IFRT 群との比較においては症例数が大幅に少ない IFRT 群に合わせて解析に用いられた ENI 群の症例数が大幅に減少している。ENI 群と IFRT 群の比較でマッチングを行う前にみられた有意差がマッチング後の症例での解析でみられなくなっているのは症例数が減少したことで統計学的な有意性が低下している可能性が高く、マッチングを行った後に有意



差が無くなった場合でも直ちに両群間に有意差がないとは言えず、このことも本研究の **limitation** と考える。適切な線量についても高線量を照射している症例が少ないため本研究ではできなかった。

## 7 結論

本研究では手術非適応Ⅲ期非小細胞肺癌に対する根治的放射線治療後の再発形式について検討した。組織型による扁平上皮癌で局所再発が多いことが明らかとなり、このことは扁平上皮癌に対しての照射線量が不足している可能性が示唆される。照射線量の増加については今後の研究課題である。また、**ENI** 群と **IFRT** 群では **CCRT** を受けた症例では **ENI** 群が **OS**、**PFS** が良好な傾向もあり、安全性においても **IFRT** の有用性は示されなかった。正常臓器の線量軽減が得られる **IFRT** は有用な方法であり、**IFRT** を採用することは許容され则认为るが、本研究の結果より直ちに全ての症例で **IFRT** を推奨することはできず、個々の症例に応じて選択されるべきであり、**IFRT** へ移行する場合は担当診療医と十分な協議を行った上で実施されるべきである。本邦においても今後 **ENI** と **IFRT** のランダム化試験が必要であるとする。

## 8 謝辞

本研究の実施及び論文の作成にあたり、多くの方々にお世話になりました。指導教官の神宮啓一教授には研究の方向性について多大なご指導を賜り、データ解析、論文執筆にあたっても熱心なご指導を賜りました。東北大学放射線治療科の松下晴雄先生、梅澤玲先生、山本貴也先生、石川陽二郎先生、武田一也先生、田坂俊先生、福井勝哉先生にはデータの収集などにつきご指導ならびにご協力いただきました。その他、本研究の実施ならびに登録された患者様方の治療に携わった放射線治療科の医師、看護師、放射線技師、医学物理士、メディカルクラーク、薬剤師、医療事務職員、その他関わったすべての職種の皆様に感謝申し上げます。最後に、本研究にご参加いただいた患者様とそこそご家族の皆様に深く感謝申し上げます。

## 9 略語一覧

- AUC : area under the concentration-time curve 血中濃度曲線下面積
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CBCDA : カルボプラチン
- CCRT : concurrent chemoradiotherapy 同時化学放射線治療
- CDDP : シスプラチン
- CI : Confidence interval 信頼区間
- CTV : clinical target volume 臨床的標的体積
- DTX : ドセタキセル
- ENI : elective nodal irradiation 予防的リンパ節照射
- EQD2 : equivalent dose in 2-Gy fraction 1 回線量  $d(\text{Gy})$  で総線量  $D(\text{Gy})$  を照射した場合と等しい生物学的効果を得るための 1 回線量を  $2\text{Gy}$  とした場合の総線量の値( $\text{Gy}$ )
- ETP : エトポシド
- GTV : gross tumor volume 肉眼的腫瘍体積
- HR : hazard ratio ハザード比
- IFRT : involved field radiotherapy 病巣部照射
- IQR : interquartile range 四分位範囲

- ITV : internal target volume 体内標的体積
- LQ モデル: Linear Quadratic モデル
- MMC : マイトマイシン
- MST : median survival time 生存期間中央値
- MVP: MMC+VDS+CDDP
- NR: not reached 未到達
- NSCLC : non-small cell lung cancer 非小細胞肺癌
- OS : overall survival 全生存
- PEM : ペメドレキセド
- PFS : progression free survival 無増悪生存
- PS : performance status パフォーマンスステータス
- PTV : planning target volume 計画標的体積
- PTX : パクリタキセル
- SBRT : stereotactic body radiotherapy 体幹部定位放射線治療
- SCRT : sequential chemoradiotherapy 逐次化学放射線治療
- SF : Surviving fraction 細胞生存率
- UFT : テガフル・ウラシル

- UICC : Union for International Cancer Control
- V20Gy : 臓器体積のうち 20Gy 以上照射される体積の割合(%)
- VDS : ビンデシン
- VNR : ビノレルビン

## 10 文献

- 1.Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.
- 2.Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 2017; 8: 1-20.
- 3.Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143: e314S-40S.
- 4.Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3739-45.
- 5.Segawa Y, Kiura Km, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally

advanced non-small-cell lung cancer. OLCSG 0007. J Clin Oncol 2010; 28: 3299-306.

6.Schytte T, Nielsen T B, Carsten Brink et al. Pattern of loco-regional failure after definitive radiotherapy for non-small cell lung cancer: Acta Oncol 2013; 53:3: 336-41.

7.Jouglar E et al. Patterns of locoregional failure in locally advanced non-small cell lung cancer treated with definitive conformal radiotherapy: Results from the Gating 2006 trial. Radiother Oncol 2018; 126: 291-99.

8.Diessen J N.A, Chen C, Heuvel MM et al. Differential analysis of local and regional failure in locally advanced non-small cell cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. Radiother Oncol 2016; 118: 447-52.

9.Rajpara RS, Schreibmann E, Fox T et al. Locoregional tumor failure after definitive radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer. Radiat Oncol 2014; 9: 187.

10. Senthil S, Lagerwaard F J, Haasbeek C J, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2012; 13: 802-09.

11. Antonia S.J, Daniel D, Vicente D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-small-Cell Lung Cancer. *N Eng J Med* 2017;377: 1919-29.
12. Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342-50.
13. Bradley J D, Paulus R, Komaki R. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99.
14. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A Randomized Study of Involved-Field Irradiation Versus Elective Nodal Irradiation in Combination With Concurrent Chemotherapy for Inoperable Stage III Nonsmall Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 239-44.
15. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al. Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother and*



Oncol 2010; 95 :178-84.

16. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45(2): 323-9.

17. Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55(1): 110-5.

18. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51 (3): 650-9.

19. Fay M, Tan A, Fisher R, et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61 (5): 1355-63.

20. Ramella S, Trodella L, Mineo TC, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 (1): 110-5.

21. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2009; 91(93): 282-7.
22. Pan Y, Brink C, Knap M, et al. Acute esophagitis for patients with local-regional advanced non small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016; 118 (3): 465-70.
23. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J. Radiat oncol*. 2001; 49,3: 649-55.

# 11 図

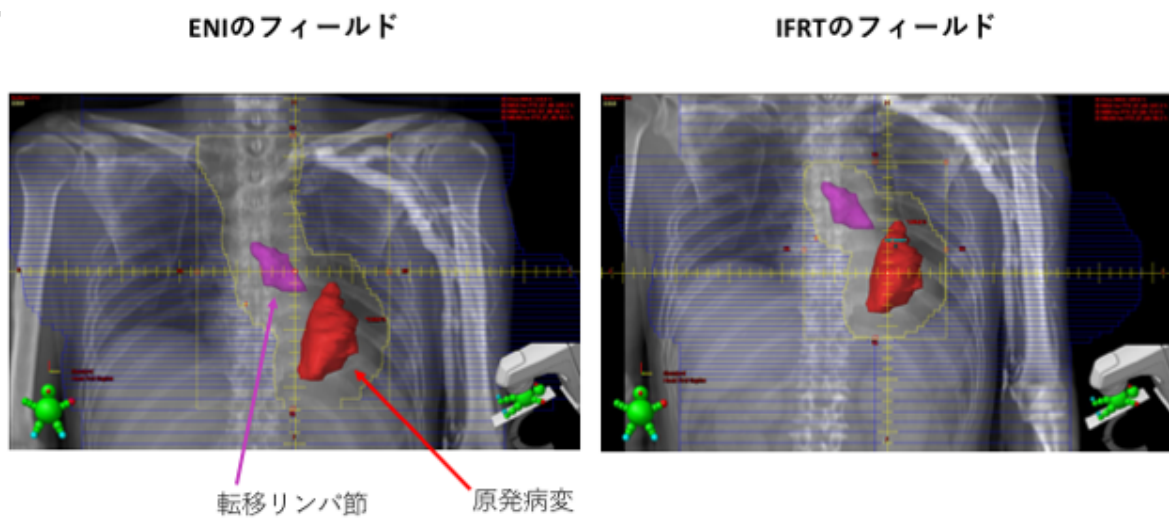
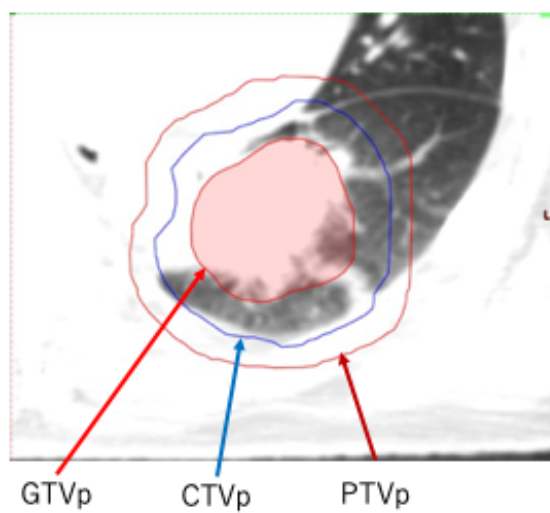


図 1. ENI(予防的リンパ節領域照射)と IFRT(病巣部照射)のフィールド

上記例で ENI では上縦隔領域まで照射範囲に含まれる。IFRT では ENI と比較して照射範囲が狭くなっている。

A 原発巣の輪郭描出



B 転移リンパ節の輪郭描出

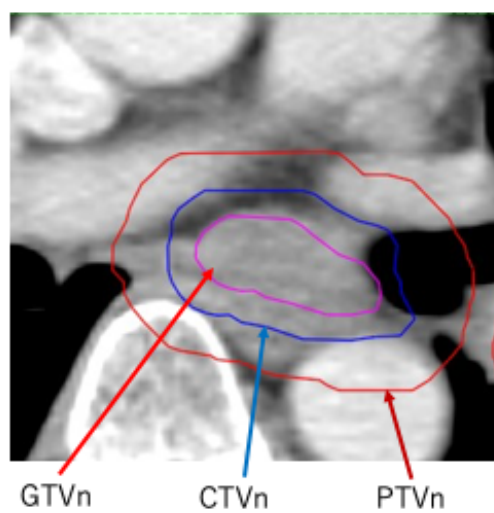
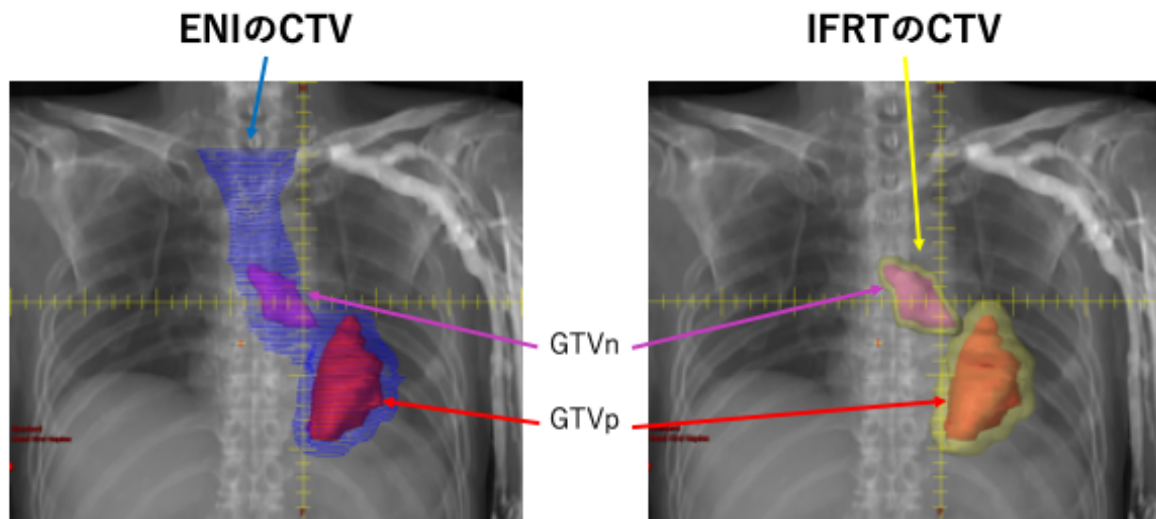


図 2. 標的病変の輪郭描出の例 原発巣と転移リンパ節

GTV の周囲に CTV、次いで PTV のマージンを加えている。

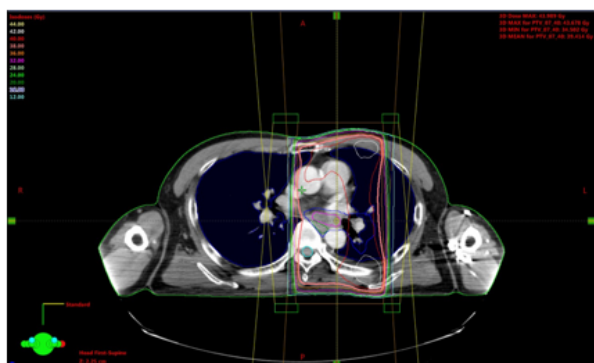


左肺下葉の原発病変と気管分岐部(#7)の転移リンパ節 予防域は上縦隔領域まで

図 3. 標的病変の輪郭描出 ENI と IFRT の CTV

CTV を正面から見た図。これに PTV を追加し、図 1 のフィールドになる。

A.



B.

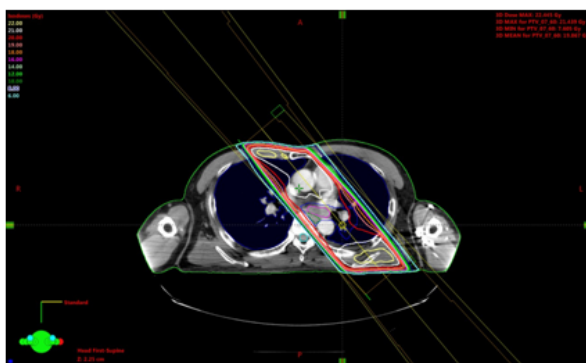
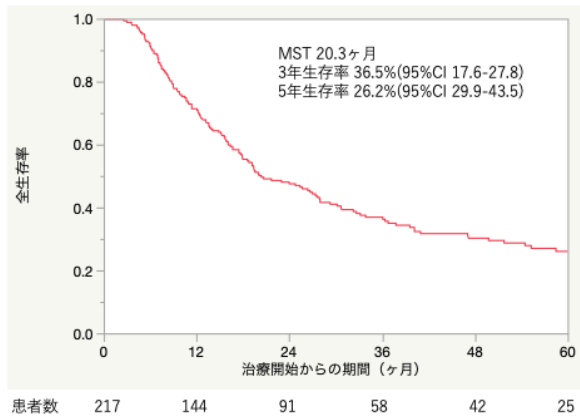


図 4.線量分布図の例

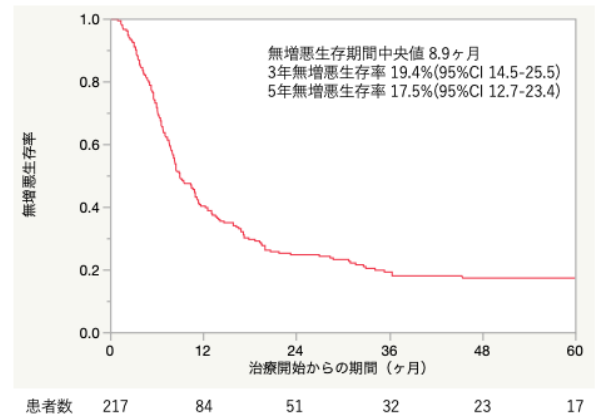
A.前半の線量分布図。前後対向 2 門照射で 40Gy/20 分割を照射。

B.後半の線量分布図。斜めから照射し脊髄を照射野から外している。この照射野で 20-26Gy/10-13 分割の boost 照射を行う。

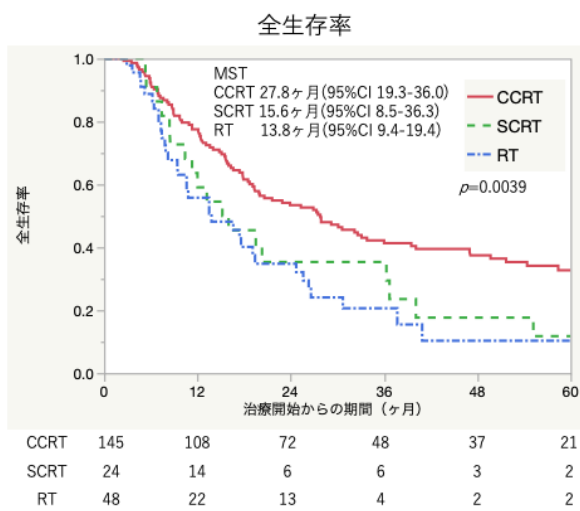
A.



B.



C.



D.

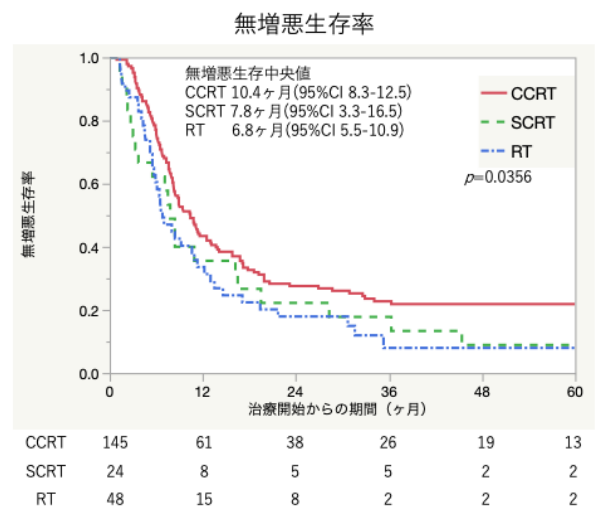
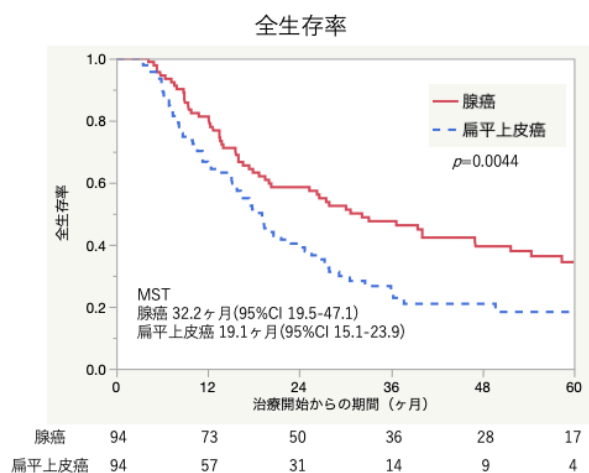


図 5. 全体と CCRT、SCRT、RT 単独の全生存、無増悪生存の生存曲線

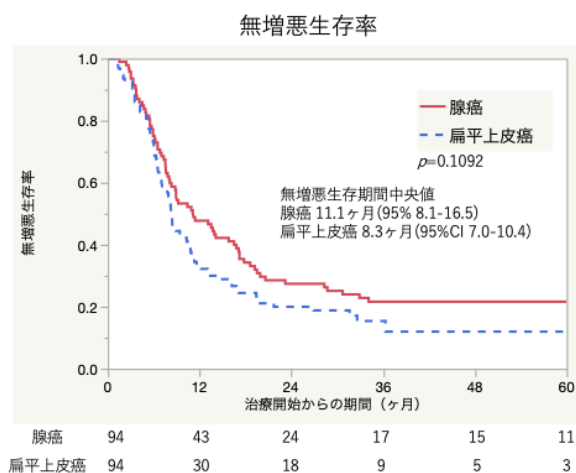
図 A, B.全症例の全生存(OS)、無増悪生存(PFS)期間について生存曲線を Kaplan-Meier 法で描画。

図 C, D. CCRT、SCRT、RT 単独症例の OS、PFS を Kaplan-Meier 法で描画し log-rank 法を用いて検定。OS、PFS とも CCRT で良好であった。

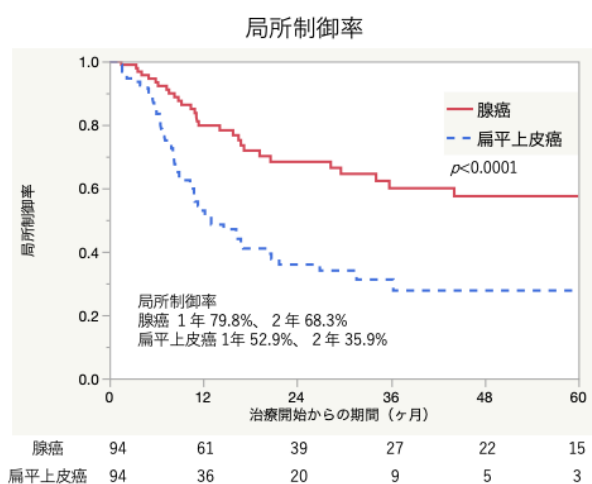
A.



B.



C.



D.

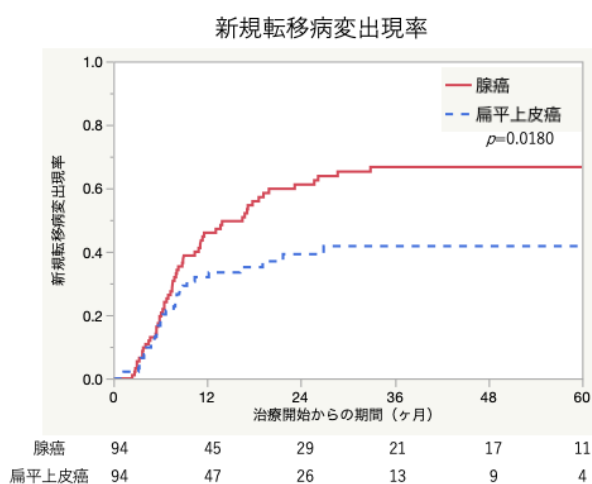


図 6. 膵癌患者と扁平上皮癌患者の比較

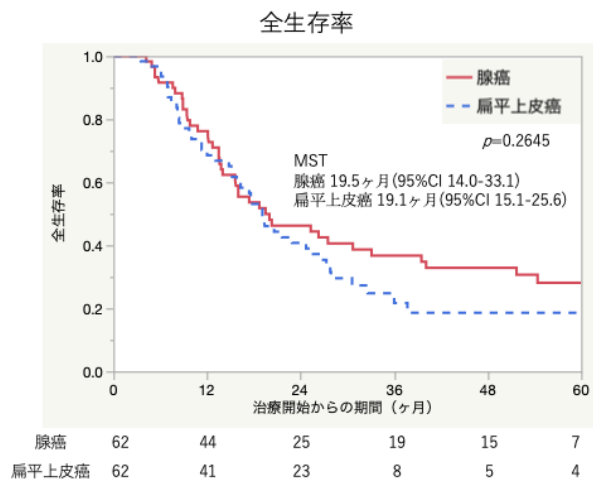
OS は膵癌患者で有意に良好であった(A)。PFS は有意差はみられなかった(B)。

局所制御は扁平上皮癌で有意に不良であった(C)。

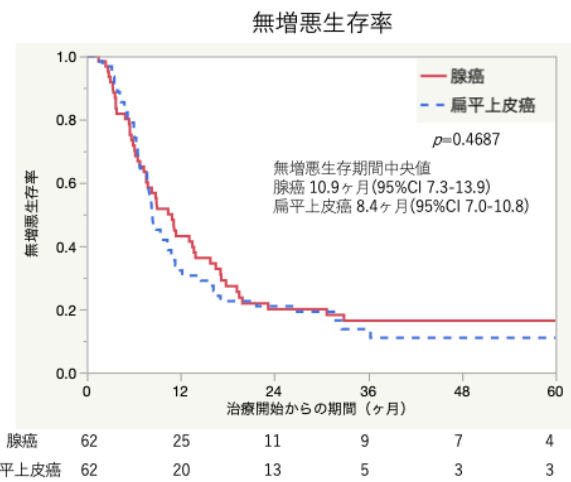
新規転移は膵癌で有意に多かった(D)。



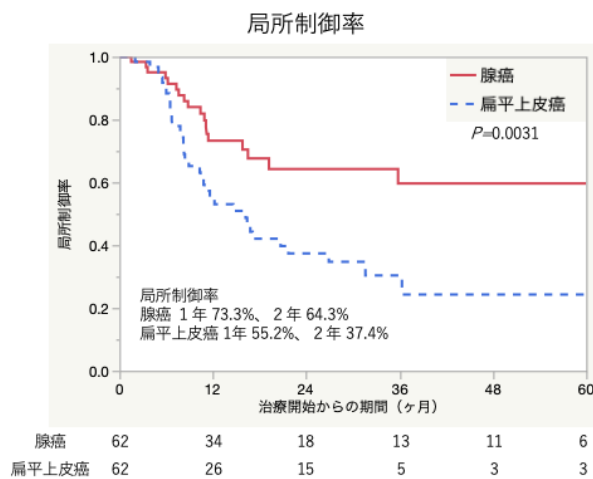
A.



B.



C.



D.

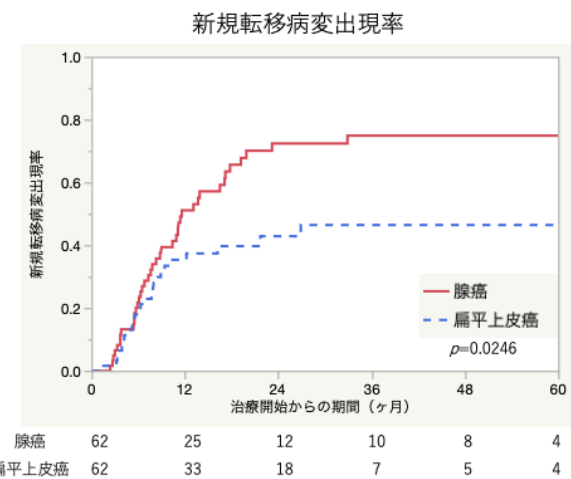
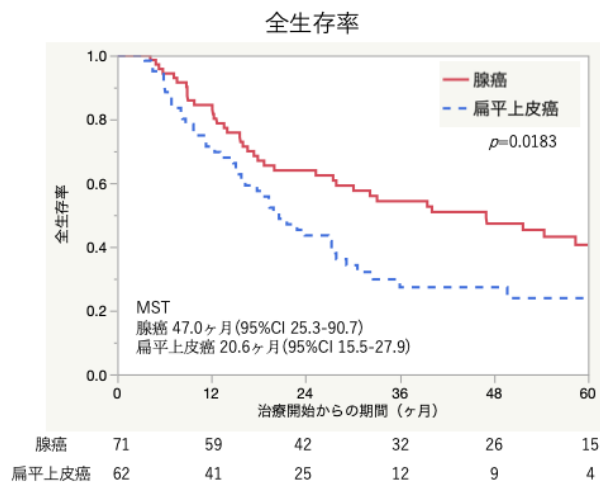


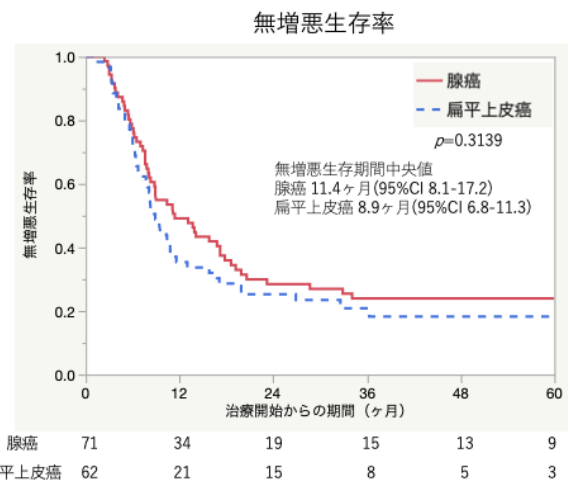
図 7. 腺癌患者と扁平上皮癌患者で傾向スコアマッチングを行い、マッチした患者で両群間を比較

マッチング前にみられていた OS の有意差はみられなくなっている(A)。局所制御は扁平上皮癌で有意に不良であった(C)。新規転移は腺癌で有意に多かった(D)。

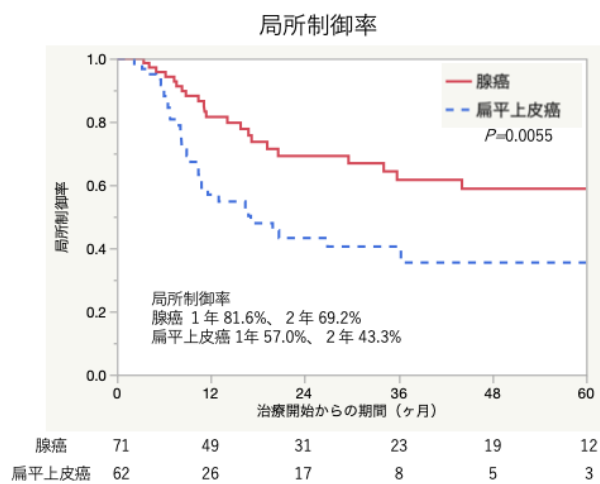
A.



B.



C.



D.

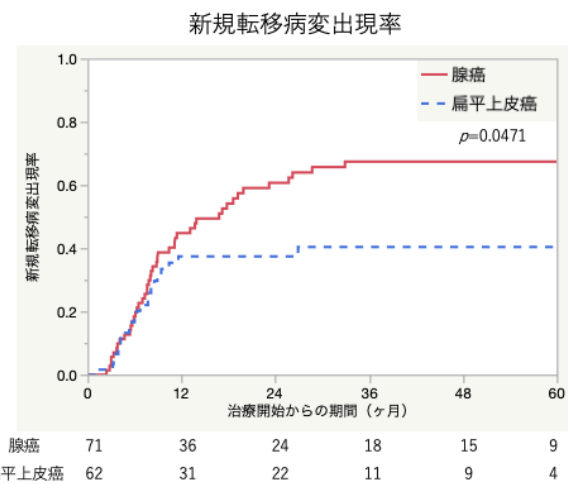


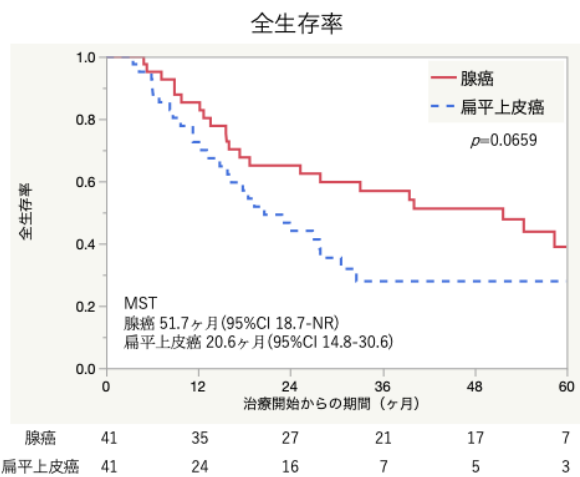
図 8. CCRT を受けた腺癌患者と扁平上皮癌患者の比較

OS は腺癌で有意に良好であった(A)。PFS は両群間で有意差はみられなかった(B)。

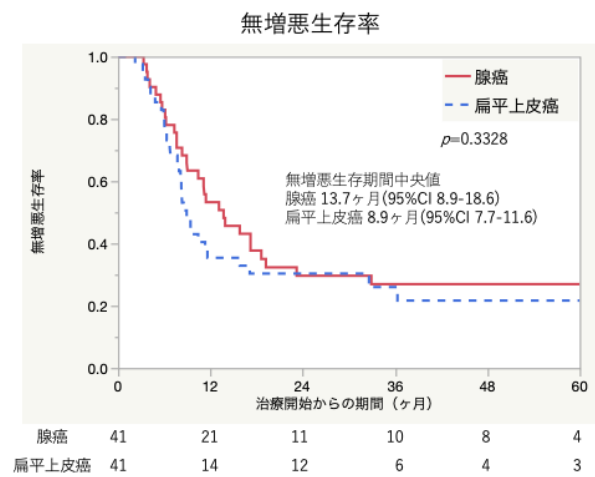
局所制御は扁平上皮癌で有意に不良であった(C)。

新規転移は腺癌で有意に多かった(D)。

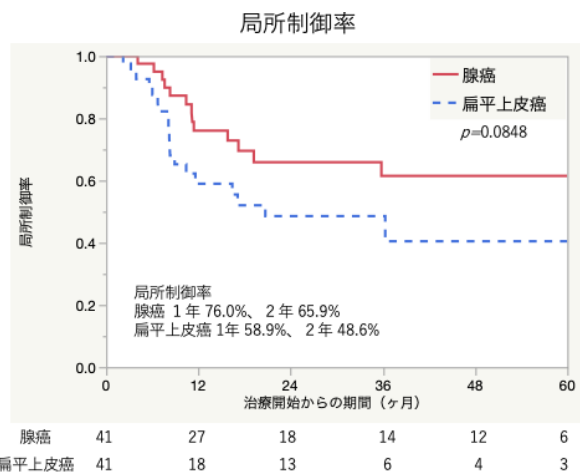
A.



B.



C.



D.

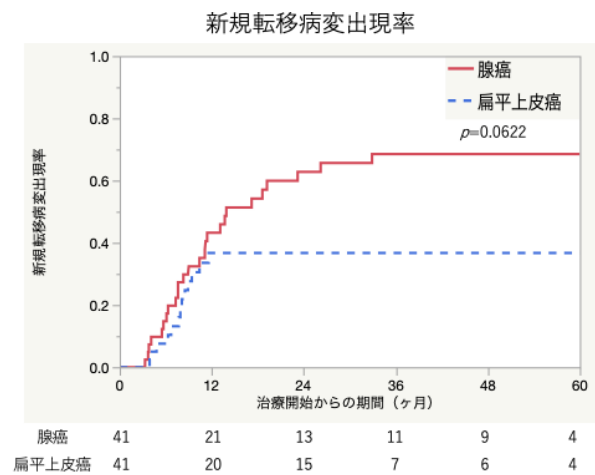
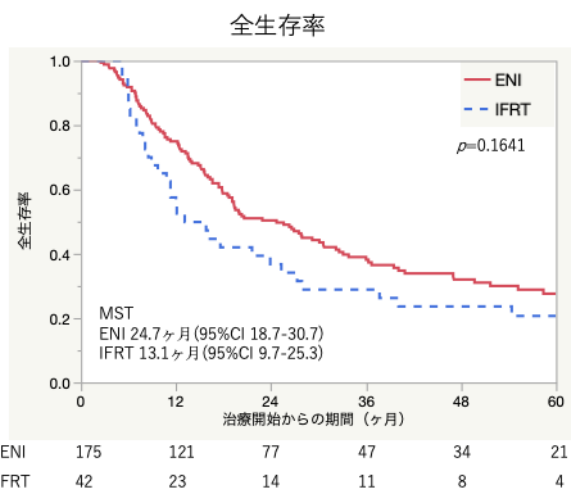


図 9. CCRT を受けた腺癌患者と扁平上皮癌患者間で傾向スコアマッチングを行い、

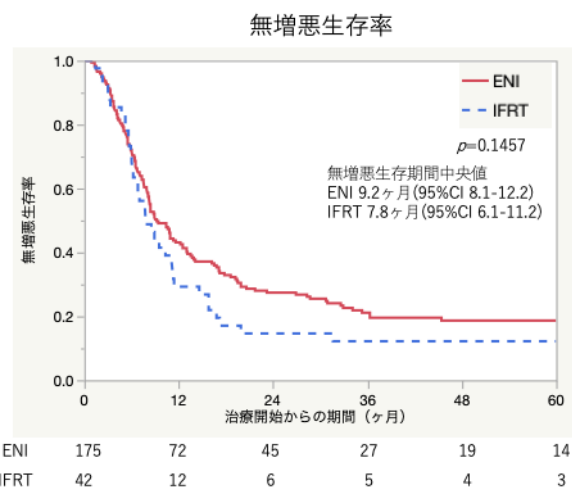
マッチした患者で両群間を比較

OS は有意差はなくなったが、腺癌で良好であった(A)。PFS は両群間に差はみられなかった(B)。局所制御は有意差はなくなったが扁平上皮癌で不良であった(C)。新規転移は腺癌で多い傾向にあった(D)。

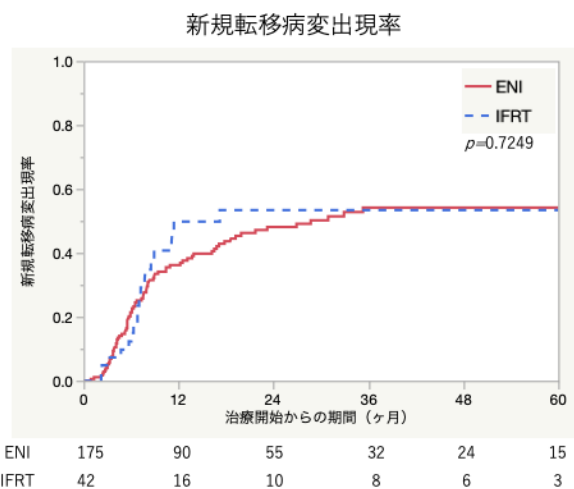
A.



B.



C.



D.

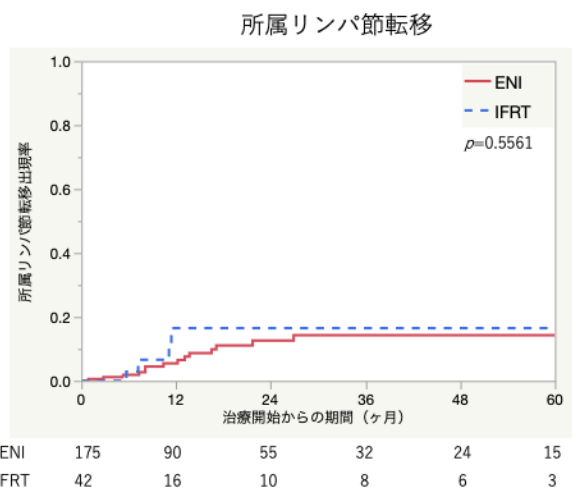
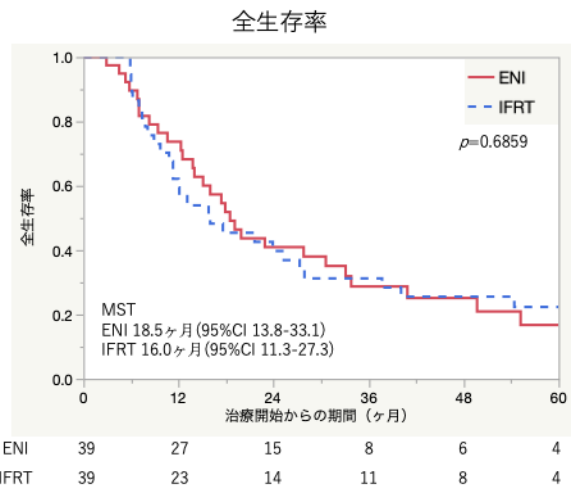


図 10. ENI 群と IFRT 群の比較

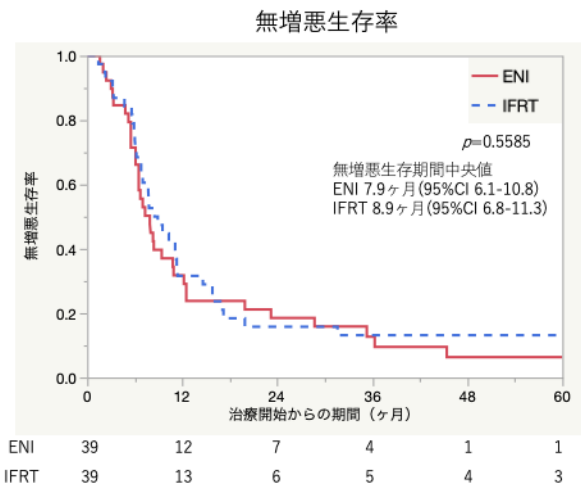
OS、PFS について ENI 群でやや良好な傾向がみられたが有意差は無かった(A, B)。

新規転移や所属リンパ節転移については両群間で差はみられなかった(C, D)。

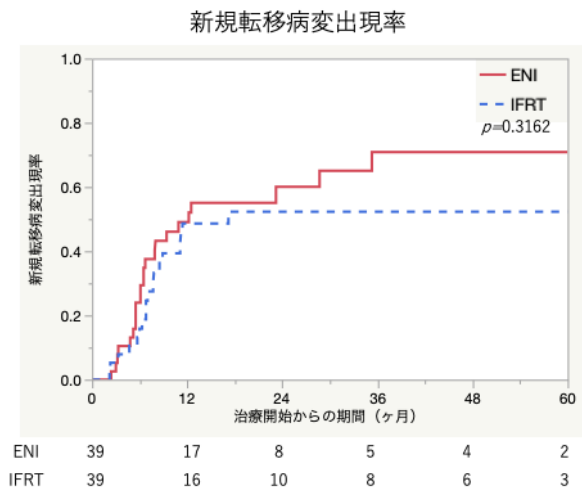
A.



B.



C.



D.

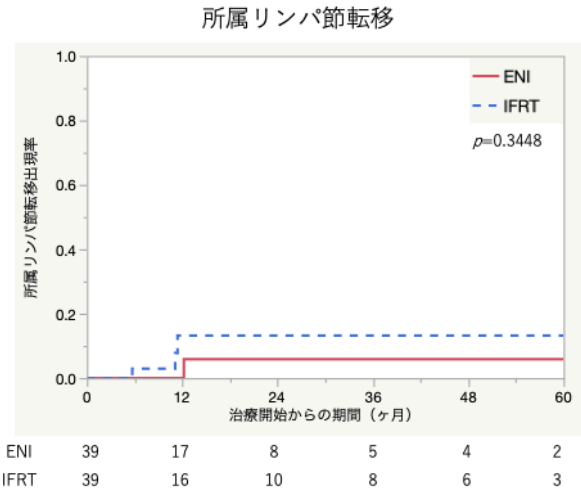
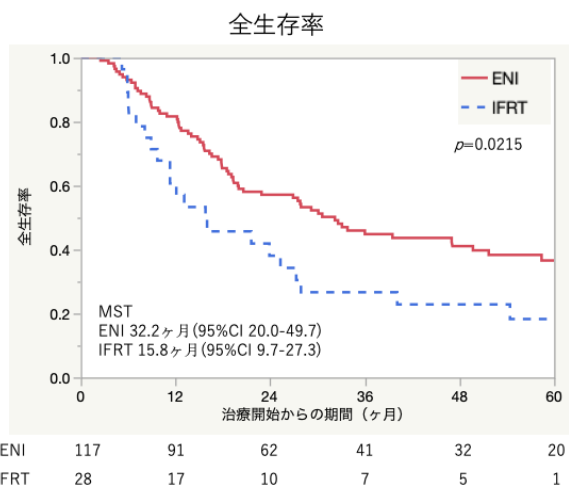


図 11. ENI 群と IFRT 群間で傾向スコアマッチングを行い、マッチした患者で両群間を比較

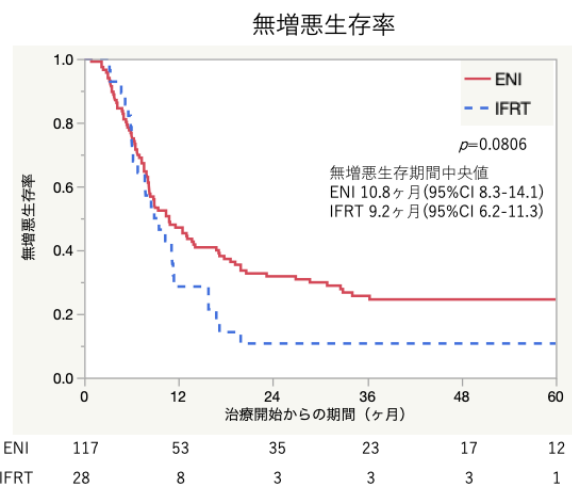
OS、PFS は両群間で差がみられなくなった(A, B)。

新規転移、所属リンパ節転移はマッチング前と同様で有意差はなかった(C, D)。

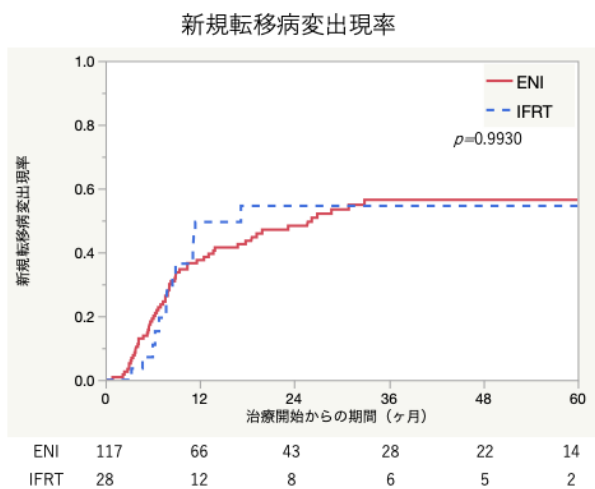
A.



B.



C.



D.

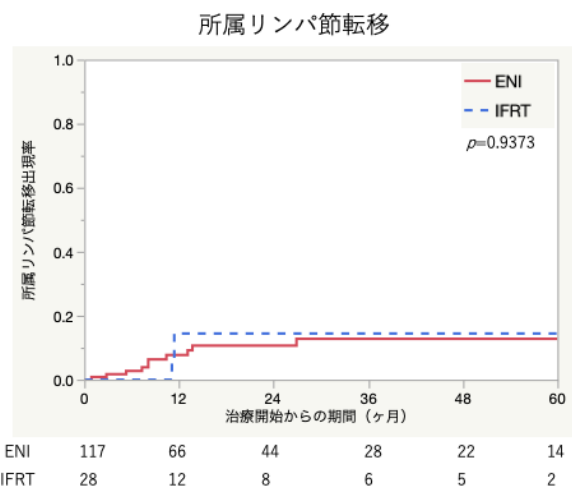
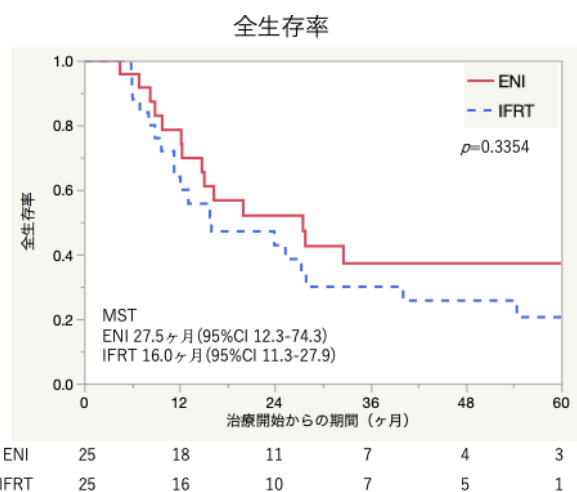


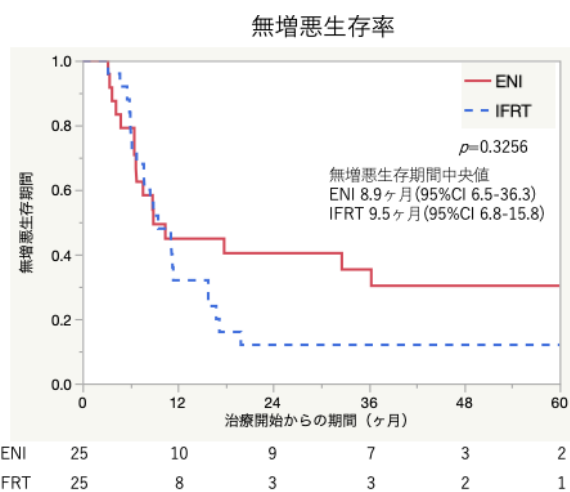
図 12. CCRT を受けた ENI 群と IFRT 群の比較

OS は ENI 群で有意に良好であった(A)。PFS は有意差はみられなかったが ENI 群で良好な傾向がみられた(B)。新規転移や所属リンパ節転移は両群間で差はみられなかった(C, D)。

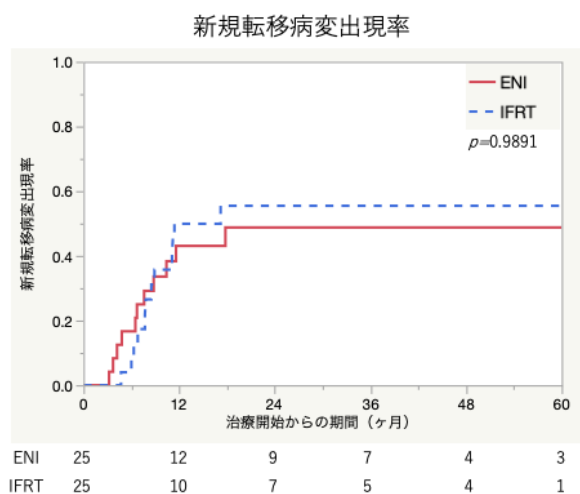
A.



B.



C.



D.

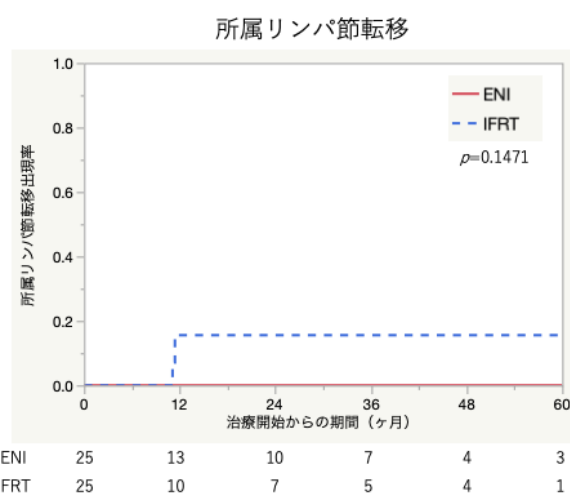
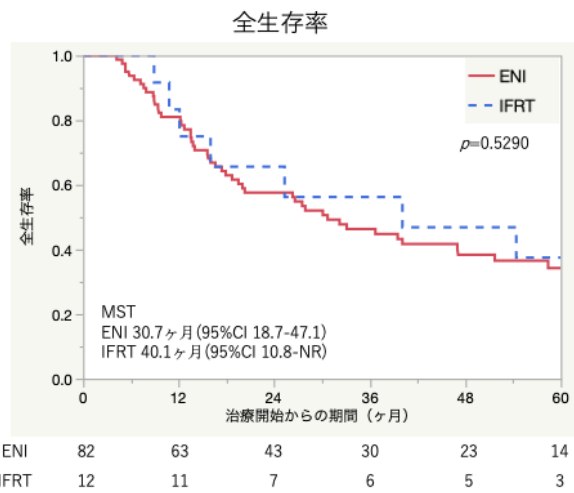


図 13. CCRT を受けた ENI 群と IFRT 群間で傾向スコアマッチングを行い、マッチした患者で両群間を比較

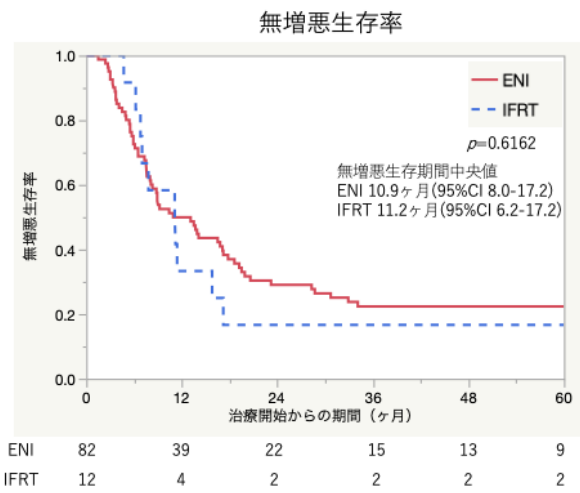
OS、PFS とともに ENI 群でやや良好な傾向だが有意差はみられなかった(A, B)。

新規転移、所属リンパ節転移については両群間で有意差はみられなかった(C, D)。

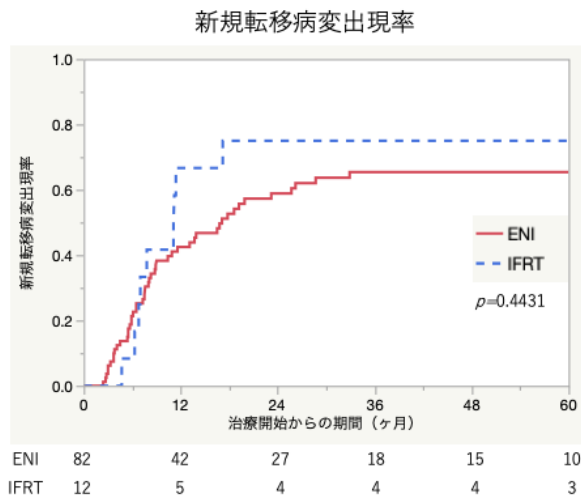
A.



B.



C.



D.

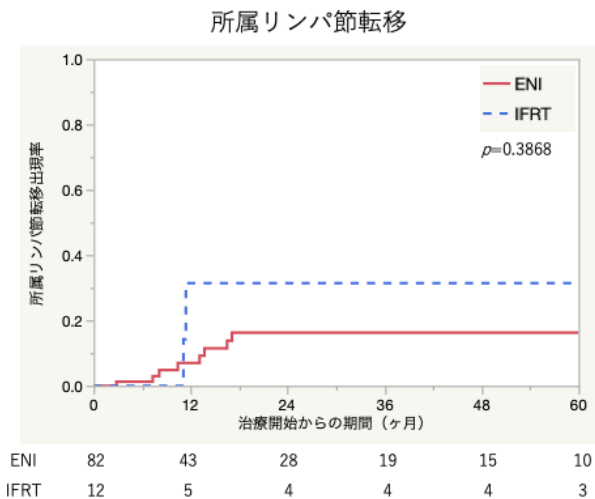


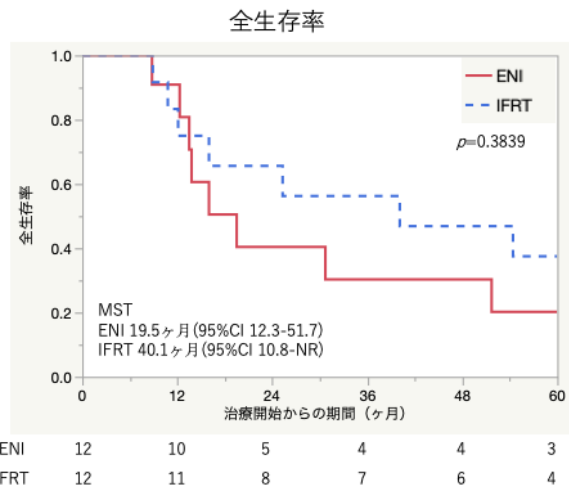
図 14. 腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

OS、PFS は両群間で差はみられなかった(図 A, B)。

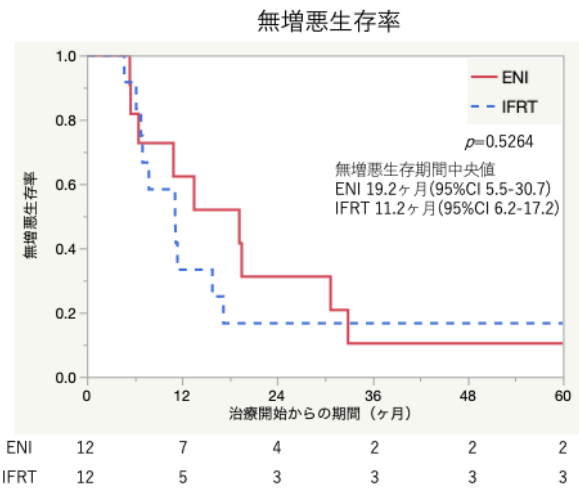
新規転移、所属リンパ節転移について両群間に有意差はみられなかった(C, D)。



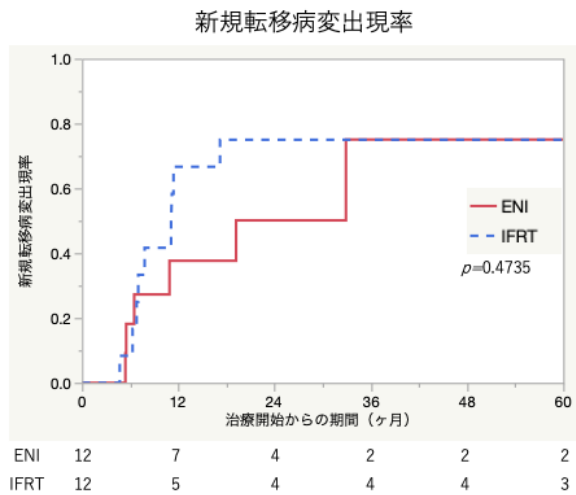
A.



B.



C.



D.

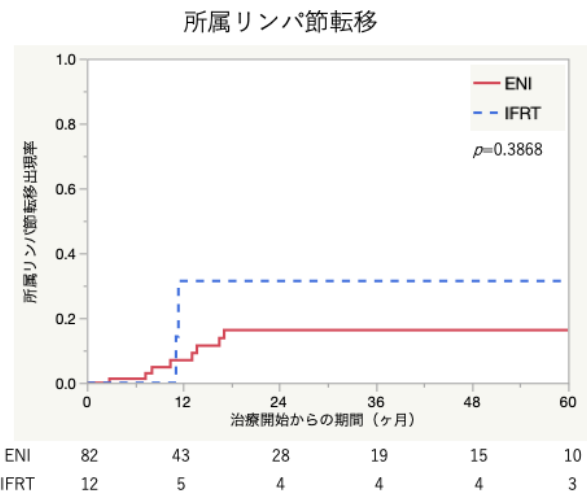


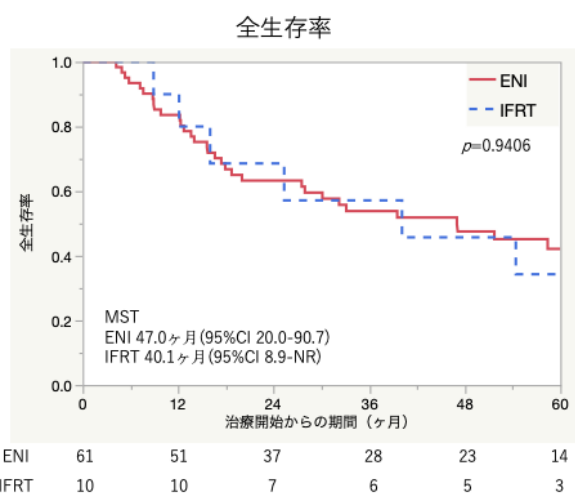
図 15. 腺癌患者における ENI 群と IFRT 群間で傾向スコアマッチングをおこない、

マッチされた患者で両群間を比較

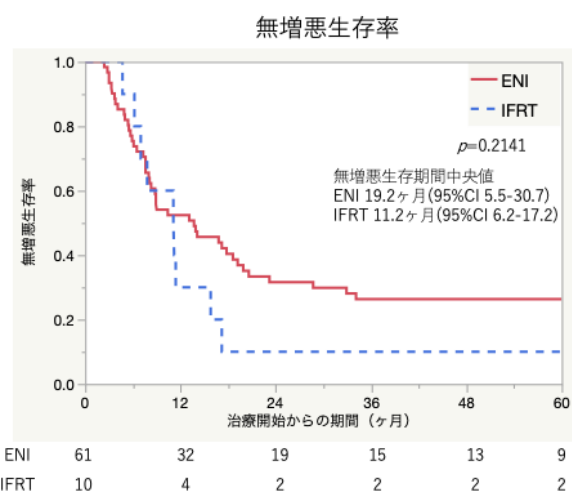
OS、PFS は両群間で有意差はみられなかった(A, B)。新規転移、所属リンパ節転移も

有意差はみられなかった(C, D)。

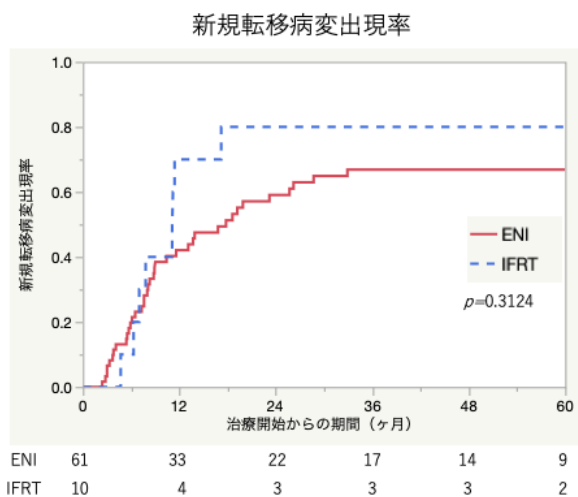
A.



B.



C.



D.

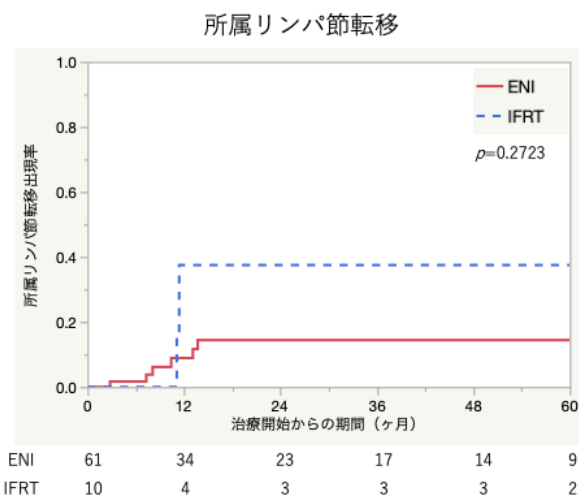
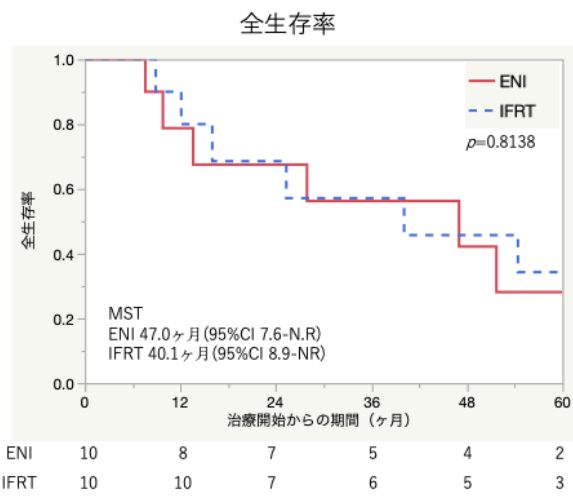


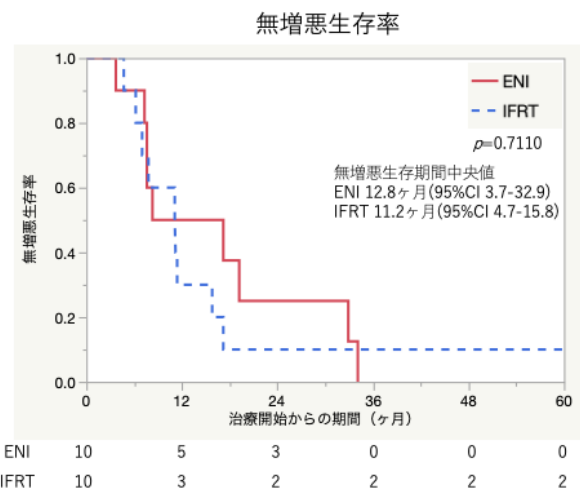
図 16. CCRT を受けた腺癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

OS では両群間に差はみられなかった(A)。PFS は ENI 群でやや良好な傾向があるも  
有意差はなかった(B)。新規転移、所属リンパ節転移については両群間で有意差はみら  
れなかった(C, D)。

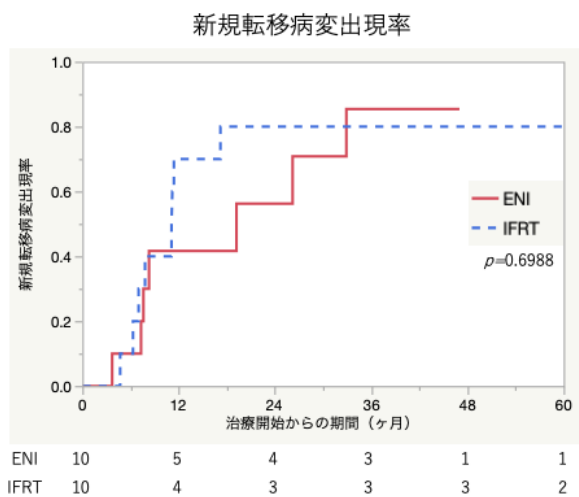
A.



B.



C.



D.

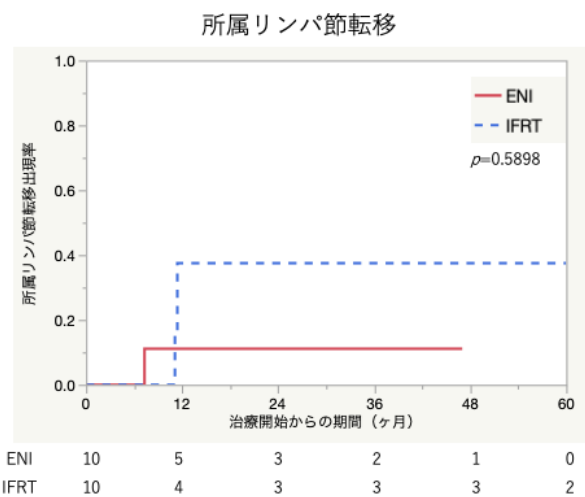


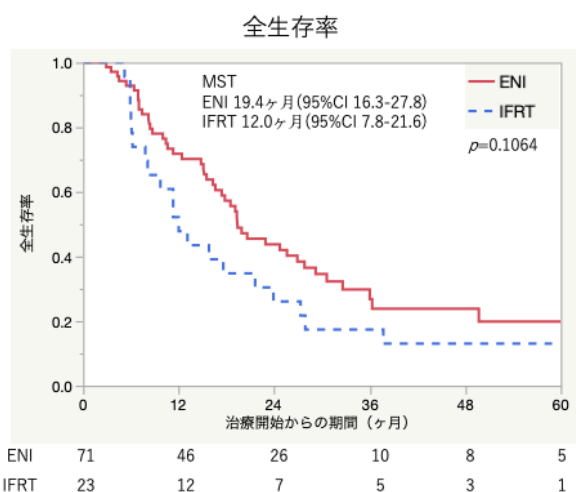
図 17. CCRT を受けた腺癌患者における ENI 群と IFRT 群間で傾向スコアマッチン

グをおこない、マッチした患者で両群間を比較

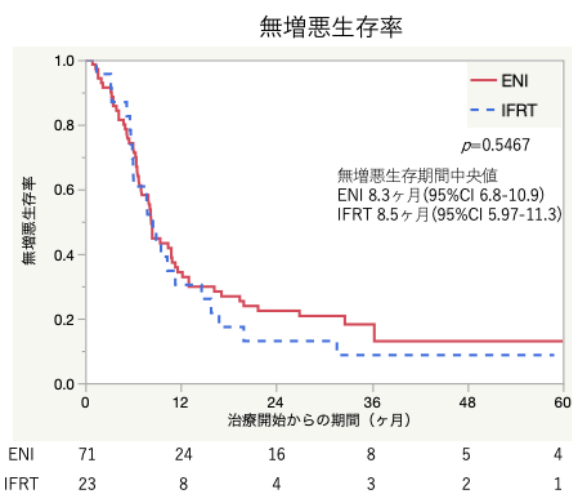
OS、PFS は両群間で差はみられなかった(A, B)。

新規転移、所属リンパ節転移についても両群間で有意差はみられなかった(C, D)。

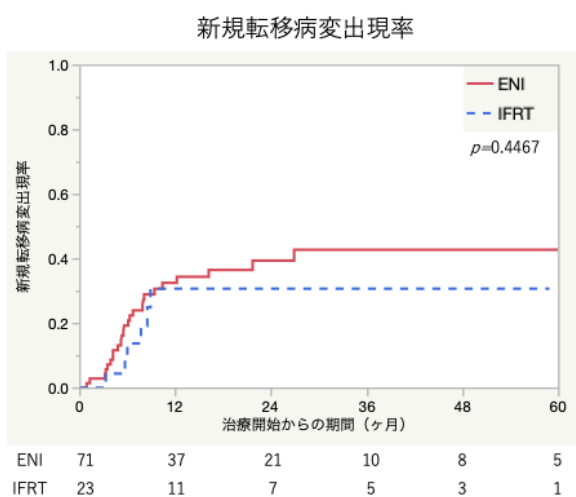
A.



B.



C.



D.

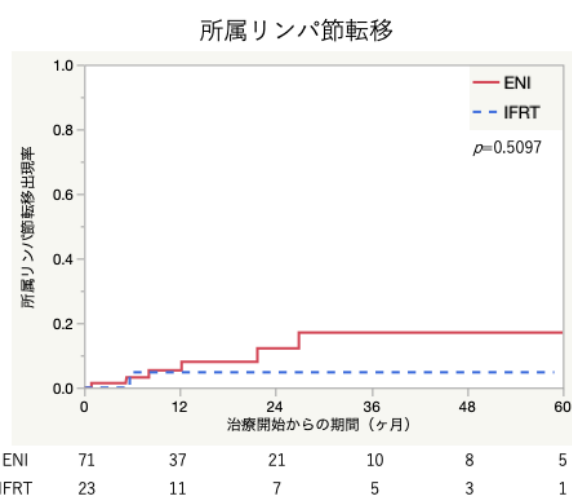
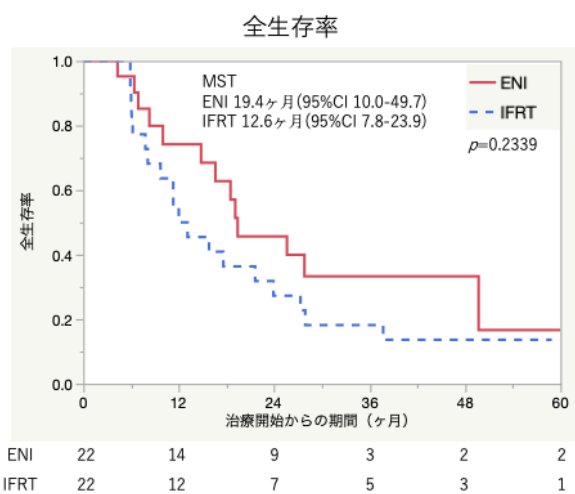


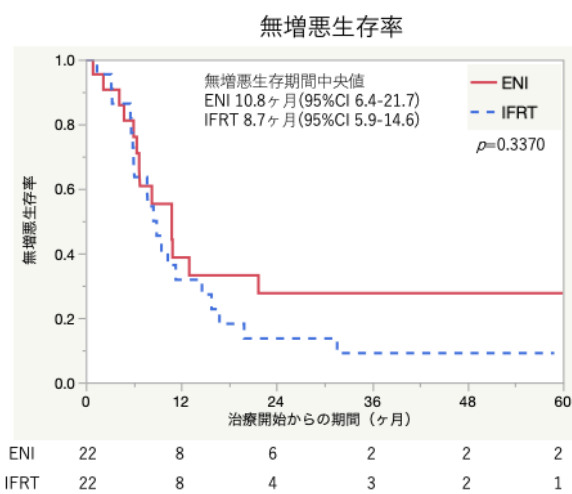
図 18. 扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

OS は有意差はみられなかったが ENI でやや良好な傾向がみられた(A)。DFS は有意差はみられなかった。新規転移、所属リンパ節転移についても両群間に有意差はみられなかった(C, D)。

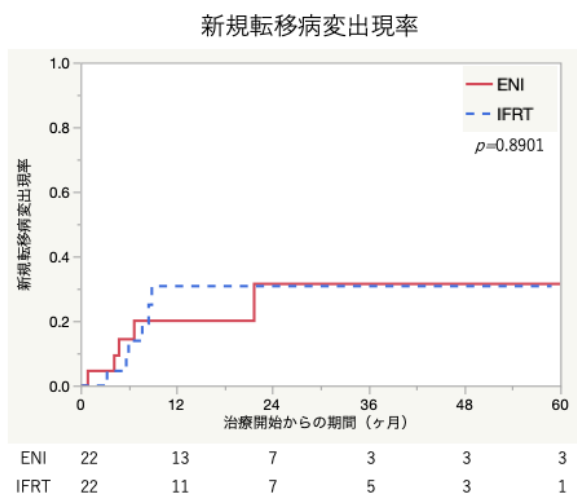
A.



B.



C.



D.

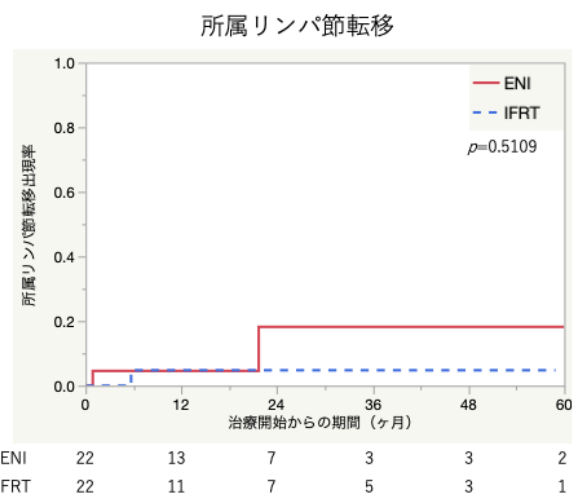
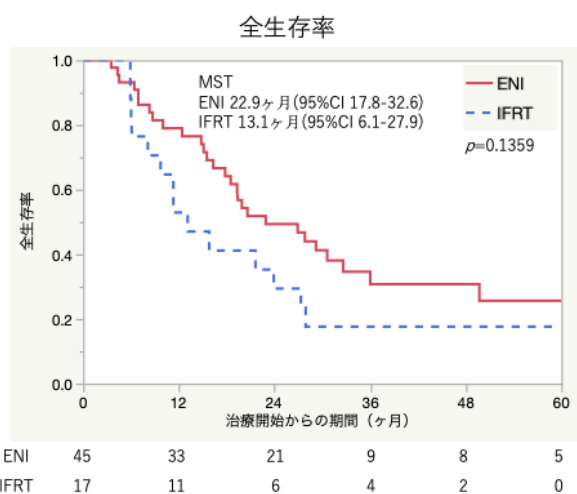


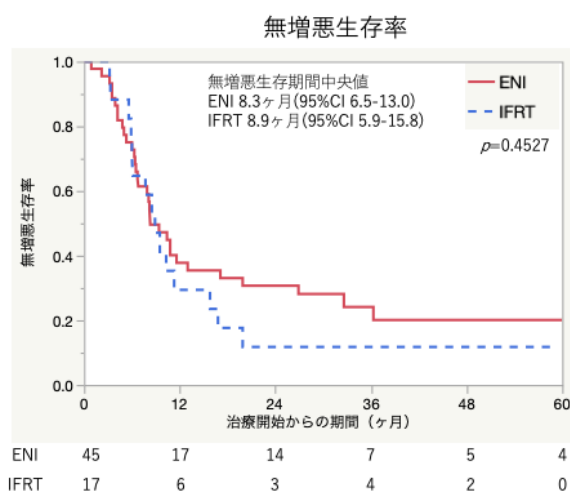
図 19. 扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群間で傾向スコアマッチングをおこない、マッチした患者で両群間を比較

OS は有意差はなかったが ENI 群でやや良好な傾向がみられた(A)。PFS、新規転移、所属リンパ節転移では有意差はみられなかった(B, C, D)。

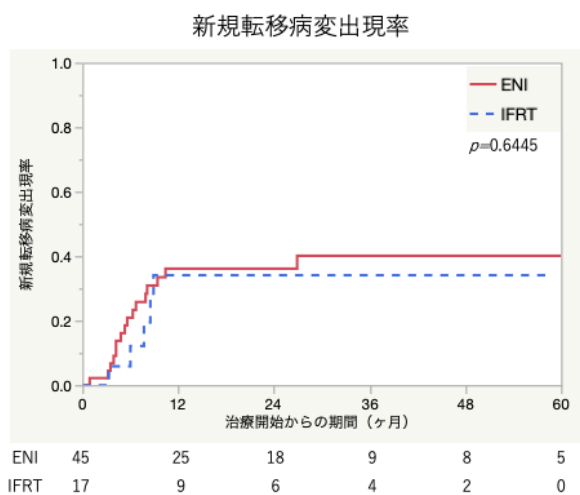
A.



B.



C.



D.

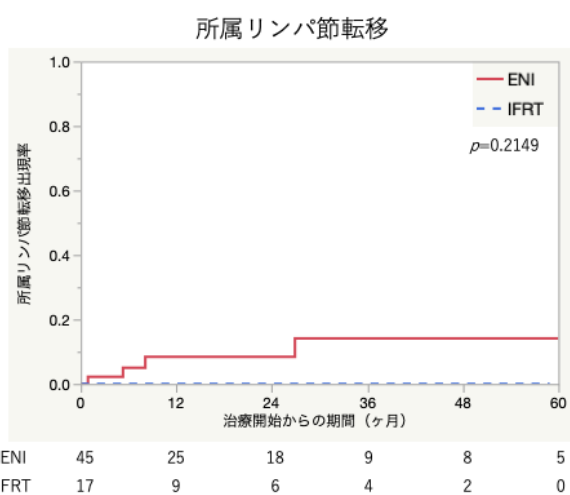
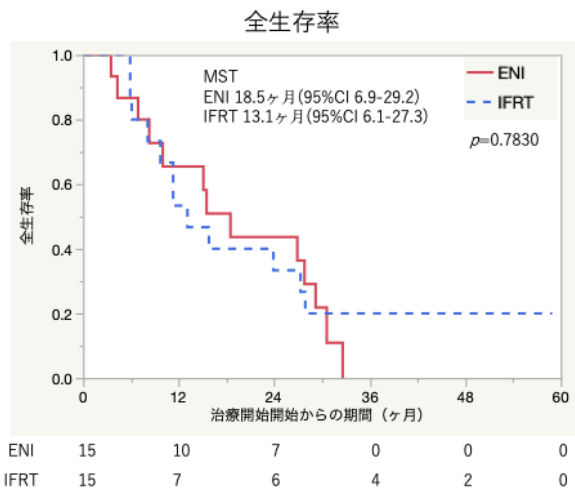


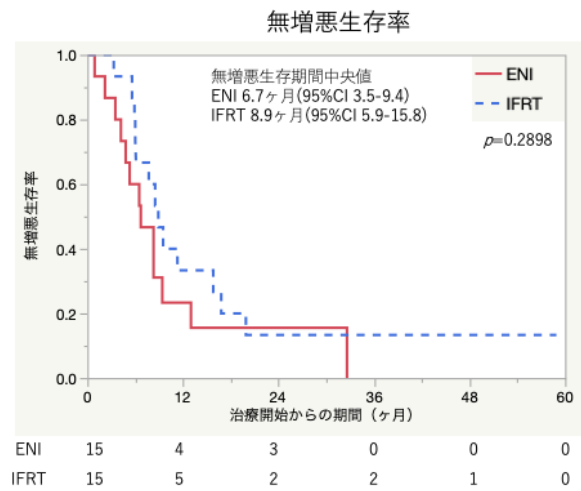
図 20. CCRT を受けた扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群の比較

OS は有意差はみられなかったが ENI 群で良好な傾向がみられた(A)。PFS は両群間に有意差はみられなかった(B)。新規転移、所属リンパ節転移に両群間で有意差はみられなかった(C, D)。

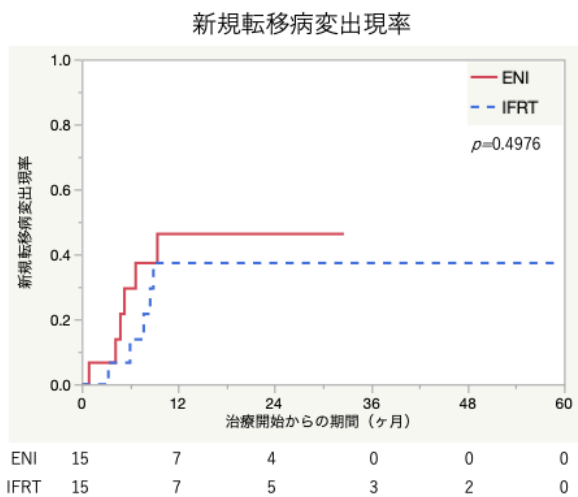
A.



B.



C.



D.

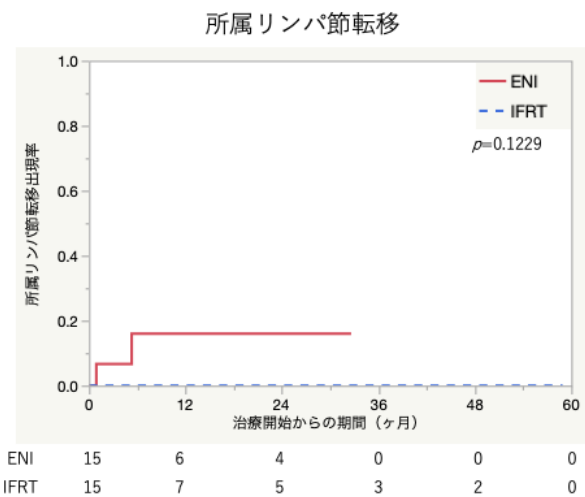


図 21. CCRT を受けた扁平上皮癌患者における ENI 群と IFRT 群で傾向スコアマッチングをおこない、マッチした患者で両群間を比較

OS は両群間で差はみられなかった(A)。PFS も両群間で有意差はみられなかった(B)。

新規転移、所属リンパ節転移についても有意差はみられなかった(C, D)。

## 12 表

表 1. 患者背景と臨床特徴

	人数(%)
年齢(歳)	中央値 66.5(31.1-86.2)
$\geq 70$	88(40.5%)
$< 70$	129(59.5%)
性別	
男	188(86.6%)
女	29(13.4%)
Performance status	
0	76(35.0%)
1	117(54.0%)
2	24(11.0%)
喫煙歴	
喫煙	120(55.3%)
禁煙	71(32.7%)
非喫煙	22(10.2%)
不明	4(1.8%)
Brinkman index	中央値 800(0-2700)
$\geq 400$	181(83.4%)
$< 400$	32(14.8%)
不明	4(1.8%)



表 2. 臨床的特徴

臨床病期	人数(%)
ⅢA	117(53.9%)
ⅢB	100(46.1%)
T 因子	
1	35(16.7%)
2	78(37.1%)
3	28(13.3%)
4	69(32.9%)
x	7(3.2%)
N 因子	
0	11(5.1%)
1	19(8.8%)
2	125(57.6%)
Single stationN2	23 (N2 の 18.4%)
3	62(28.5%)
病理学的リンパ節診断あり	33 (N+の 16.0%)
組織型	
腺癌	94(43.3%)
扁平上皮癌	94(43.3%)
大細胞癌	11(5.1%)
その他	18(8.3%)

表 3. 治療内容

	人数(%)
同時化学放射線治療	145(66.8%)
逐次化学放射線治療	24(11.1%)
放射線治療単独	48(22.1%)
照射範囲	
ENI	175(80.6%)
IFRT	42(19.4%)
総線量	
<60Gy (50-59.6)	13(6.0%)
60Gy	155(71.4%)
>60Gy (61.2-70)	49(22.6%)

ENI=elective nodal irradiation: 予防的リンパ節照射

IFRT=involved field radiotherapy: 病巣部照射

表 4. 同時化学放射線治療時の化学療法レジメン内容

化学療法内容	人数 (%)
CDDP+VNR	97 (66.9%)
wCBDCA+PTX	18 (12.4%)
CBDCA+PTX	3 (2.1%)
CDDP+UFT	11 (7.6%)
CDDP+DTX	4 (2.8%)
CBDCA+DTX	3 (2.1%)
MVP	6 (4.1%)
CDDP+PEM	1 (0.7%)
CDDP+ETP	2 (1.2%)

CDDP : シスプラチン、VNR : ビノレルビン、CBDCA : カルボプラチン、PTX : パクリタキセル、UFT : テガフル・ウラシル、DTX : ドセタキセル、MVP : MMC(マイトマイシン)+VDS : ビンデシン+CDDP、PEM : ペメトレキセド、ETP : エトポシド

詳細なレジメンは 4.3.2 の化学療法の項目を参照。

表 5. 再発・転移

	全体(N=217)	CCRT 群(N=145)	診断モダリティ
局所再発	90(41.5%)	57(39.3%)	CT 64、PET 25、 MRI 1
原発巣再発	80(36.9%)	49(33.8%)	
転移リンパ節再発	45(20.7%)	30(20.7%)	
新規転移病変	100(46.1%)	69(47.9%)	
肺・胸膜	37(17.1%)	23(15.9%)	CT 37
リンパ節	32(14.7%)	23(15.9%)	CT 24, PET 8
(新規所属リンパ節転移)	17(7.8%)	11(7.6%)	
脳	36(16.7%)	29(20.1%)	MRI 33、CT 3
肝臓	14(6.5%)	6(4.1%)	CT 14
骨	17(7.8%)	10(6.9%)	CT 17
副腎	15(6.9%)	13(9.0%)	CT 11, PET 4
その他	7(3.2%)	5(2.3%)	CT 6, MRI 1

患者全体および CCRT 群における、局所（原発巣、転移リンパ節病変）の再発、および新規転移病変が出現した患者数を示している。リンパ節転移には所属リンパ節に新規に転移が生じたものを含んでいる。同時に多発転移している症例もあるため重複がある。

診断モダリティ：診断に用いられた画像検査の種類

PET：FDG-PET/CT

表 6. 腺癌と扁平上皮癌の患者背景と臨床的特徴

	腺癌	扁平上皮癌	<i>p</i> 値
総数	94	94	
年齢 (歳)	中央値 65 IQR 56.2-71.3	中央値 68.5 IQR 62.1-75.6	0.0155*
性別			0.0003*
男	73(77.7%)	90(95.7%)	
女	21(22.3%)	4(4.3%)	
PS			0.6188
0	34(36.2%)	34(36.2%)	
1	52(55.3%)	48(51.0%)	
2	8(8.5%)	12(12.8%)	
Brinkman index	中央値 720 IQR 400-1030	中央値 975 IQR 663.8-1380	0.0005*
T 因子			0.1755
1	18(19.2%)	13(13.8%)	
2	36(38.3%)	31(33.0%)	
3	10(10.6%)	16(17.0%)	
4	25(26.6%)	33(35.1%)	
x	5(5.3%)	1(1.1%)	
N 因子			0.0685
0	4(4.3%)	7(7.5%)	
1	7(7.5%)	7(7.5%)	
2	48(51.0%)	61(64.8%)	
3	35(37.2%)	19(20.2%)	

*p* 値にアスタリスク(\*)があるものは統計学的に有意なものとした。

表 7. 腺癌と扁平上皮癌の患者群

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	腺癌	扁平上皮癌	<i>p</i> 値
総数	62	62	
年齢 (歳)	中央値 66.3 IQR 56.7-73.5	中央値 65.2 IQR 59.8-72.8	0.8240
性別			1.0000
男	58(93.5%)	58(93.5%)	
女	4(6.5%)	4(6.5%)	
PS			0.9143
0	24(36.7%)	22(35.5%)	
1	32(51.6%)	33(53.2%)	
2	6(9.7%)	7(11.3%)	
Brinkman index	中央値 890 IQR 600-1200	中央値 800 IQR 567.5-1200	0.4837
T 因子			0.9766
1	12(19.4%)	12(19.4%)	
2	22(35.5%)	19(30.6%)	
3	8(12.9%)	10(16.1%)	
4	19(30.6%)	20(32.3%)	
x	1(1.6%)	1(1.6%)	
N 因子			0.9973
0	4(6.4%)	4(6.4%)	
1	6(9.7%)	6(9.7%)	
2	38(61.3%)	37(59.7%)	
3	14(22.6%)	15(24.2%)	

傾向スコアマッチング後の患者背景。

表 8. CCRT 群における腺癌と扁平上皮癌の患者背景

	腺癌	扁平上皮癌	<i>p</i> 値
総数	71	62	
年齢(歳)	中央値 60.1 IQR 54.8-69.5	中央値 65.1 IQR 59.8-70.6	0.0350*
性別			0.0004*
男	53(74.7%)	60(96.8%)	
女	18(25.4%)	2(3.2%)	
PS			0.9158
0	28(39.4%)	26(41.9%)	
1	38(53.5%)	31(50.0%)	
2	5(7.0%)	5(8.1%)	
Brinkman index	中央値 720 IQR 323.8-1005	中央値 860 IQR 645-1215	0.0166*
T 因子			0.6559
1	13(18.3%)	8(12.9%)	
2	25(35.2%)	21(33.9%)	
3	8(11.3%)	11(17.7%)	
4	22(31.0%)	21(33.9%)	
x	3(4.2%)	1(1.6%)	
N 因子			0.1304
0	3(4.2%)	6(9.7%)	
1	5(7.0%)	3(4.8%)	
2	34(47.9%)	38(61.3%)	
3	29(40.9%)	15(24.2%)	

*p* 値にアスタリスク(\*)があるものは統計学的に有意なものとした。

表 9. CCRT 群における腺癌と扁平上皮癌の患者

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	腺癌	扁平上皮癌	<i>p</i> 値
総数	41	41	
年齢 (歳)	中央値 62.7 IQR 56.6-69.8	中央値 64.6 IQR 55.9-68.7	0.7039
性別			1.0000
男	40(97.6%)	40(97.6%)	
女	1(2.4%)	1(2.4%)	
PS			0.6756
0	15(36.6%)	19(46.3%)	
1	23(56.1%)	20(48.8%)	
2	3(7.3%)	2(4.9%)	
Brinkman index	中央値 880 IQR 680-1080	中央値 860 IQR 512.5-1200	0.7383
T 因子			0.8865
1	5(12.2%)	8(19.5%)	
2	12(29.3%)	12(29.3%)	
3	6(14.6%)	5(12.2%)	
4	16(39.0%)	15(36.6%)	
x	2(4.9%)	1(2.4%)	
N 因子			0.9829
0	3(7.3%)	4(9.8%)	
1	3(7.3%)	3(7.3%)	
2	22(53.7%)	21(51.3%)	
3	13(31.7%)	13(31.7%)	



表 10. 腺癌と扁平上皮癌との局所再発、新規転移病変の比較

	腺癌	扁平上皮癌	HR (95%CI)	<i>p</i> 値	傾向スコアマッチング後	
					HR (95%CI)	<i>p</i> 値
全体	n=94	n=94				
局所再発	30(31.9%)	53(56.4%)	0.40(0.25-0.62)	<0.0001*	0.44(0.25-0.76)	0.0031*
原発再発	27(28.7%)	45(47.9%)	0.38(0.23-0.61)	<0.0001*	0.46(0.25-0.83)	0.0090*
転移リンパ節再発	18(19.2%)	23(24.5%)	0.54(0.29-1.00)	0.0512	0.45(0.20-0.96)	0.0373*
新規転移病変	57(60.6%)	33(35.1%)	1.67(1.09-2.59)	0.0180*	1.75(1.07-2.90)	0.0246*
CCRT 症例のみ	n=71	n=62				
局所再発	24(33.8%)	31(50.0%)	0.48(0.28-0.81)	0.0055*	0.55(0.27-1.09)	0.0848
原発再発	20(28.2%)	29(46.8%)	0.44(0.24-0.79)	0.0056*	0.52(0.24-1.09)	0.0826
転移リンパ節再発	16(22.5%)	13(21.0%)	0.75(0.36-1.60)	0.4514	0.85(0.32-2.26)	0.7299
新規転移病変	45(63.4%)	23(37.1%)	1.66(1.01-2.78)	0.0471*	1.84(0.97-3.62)	0.0622

*p* 値にアスタリスク(\*)があるものは統計学的に有意とした。

表 11. ENI と IFRT の患者背景の比較

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	175	42	
年齢 (歳)	中央値 68.1 IQR 57.7-74.0	中央値 65.6 IQR 60.8-74.1	0.7749
性別			0.4152
男	150(85.7%)	38(85.7%)	
女	25(14.3%)	4(9.5%)	
PS			0.2747
0	58(33.1%)	18(42.9%)	
1	99(56.6%)	18(42.9%)	
2	18(10.3%)	6(14.3%)	
Brinkman index	中央値 800 IQR 600-1200	中央値 860 IQR 637.5-1080	0.9482
T 因子			0.7034
1	29(16.6%)	6(14.3%)	
2	61(34.9%)	17(40.5%)	
3	22(12.6%)	6(14.3%)	
4	56(32.0%)	13(31.0%)	
x	7(4.0%)	0(0.0%)	
N 因子			0.7901
0	9(5.1%)	2(4.8%)	
1	14(8.0%)	5(11.9%)	
2	100(57.1%)	25(59.5%)	
3	52(29.7%)	10(23.8%)	
組織型			0.1499
腺癌	82(48.9%)	12(28.6%)	
扁平上皮癌	71(40.6%)	23(54.8%)	
大細胞癌	8(4.6%)	3(7.1%)	
その他	14(8.0%)	4(9.5%)	

表 12. ENI と IFRT の患者背景の比較

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	39	39	
年齢 (歳)	中央値 67.6 IQR 58.6-74.2	中央値 65.1 IQR 60.8-73.8	0.8651
性別			0.3952
男	37(94.9%)	35(89.7%)	
女	2(5.1%)	4(10.3%)	
PS			0.7246
0	19(48.7%)	16(41.0%)	
1	17(43.6%)	18(46.2%)	
2	3(7.7%)	5(12.8%)	
Brinkman index	中央値 800 IQR 600-1240	中央値 860 IQR 600-1080	0.9601
T 因子			0.9240
1	6(15.4%)	6(15.4%)	
2	19(48.7%)	16(41.3%)	
3	4(10.3%)	5(12.8%)	
4	10(25.6%)	12(30.8%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			0.9039
0	2(5.1%)	2(5.1%)	
1	2(5.1%)	3(7.7%)	
2	22(56.4%)	24(61.5%)	
3	13(33.3%)	10(25.6%)	
組織型			0.9380
腺癌	12(30.8%)	12(30.8%)	
扁平上皮癌	20(51.3%)	22(56.4%)	
大細胞癌	2(5.1%)	2(5.1%)	
その他	5(12.8%)	4(9.5%)	

表 13. ENI 群、IFRT 群の患者背景 CCRT 症例のみ

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	117	28	
年齢 (歳)	中央値 63.7 IQR 54.9-69.6	中央値 64.4 IQR 60.7-70.7	0.2235
性別			0.0678
男	97(82.9%)	27(96.4%)	
女	20(17.1%)	1(3.6%)	
PS			0.2407
0	44(37.6%)	14(50.0%)	
1	66(56.4%)	11(39.3%)	
2	7(6.0%)	3(10.7%)	
Brinkman index	中央値 800 IQR 525-1060	中央値 870 IQR 760-1080	0.2373
T 因子			0.5404
1	18(15.4%)	5(17.9%)	
2	39(33.3%)	12(42.9%)	
3	15(12.8%)	5(17.9%)	
4	41(35.0%)	6(21.4%)	
x	4(3.4%)	0(0.0%)	
N 因子			0.7633
0	7(6.0%)	2(7.1%)	
1	8(6.8%)	2(7.1%)	
2	61(52.1%)	17(60.7%)	
3	41(35.0%)	7(25.0%)	
組織型			0.1479
腺癌	62(53.0%)	9(32.1%)	
扁平上皮癌	45(38.5%)	17(60.7%)	
大細胞癌	4(3.4%)	1(3.5%)	
その他	6(5.1%)	1(3.5%)	

表 14. ENI 群、IFRT 群の患者背景 CCRT 群

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	25	25	
年齢 (歳)	中央値 69.4 IQR 57.6-71.7	中央値 64.3 IQR 60.5-71.0	0.3617
性別			0.5515
男	23(92.0%)	24(96.0%)	
女	2(8.1%)	1(4.0%)	
PS			0.6419
0	13(52.0%)	13(52.0%)	
1	9(36.0%)	11(44.0%)	
2	3(12.0%)	1(4.0%)	
Brinkman index	中央値 800 IQR 410-1040	中央値 880 IQR 760-1080	0.2987
T 因子			0.8154
1	3(12.0%)	5(20.0%)	
2	10(40.0%)	11(44.0%)	
3	5(20.0%)	3(12.0%)	
4	7(28.0%)	6(24.0%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			0.4876
0	0(0.0%)	2(8.0%)	
1	3(12.0%)	1(4.0%)	
2	17(68.0%)	16(64.0%)	
3	5(20.0%)	6(24.0%)	
組織型			1.0000
腺癌	9(36.0%)	9(36.0%)	
扁平上皮癌	15(60.0%)	15(60.0%)	
大細胞癌	0(0.0%)	0(0.0%)	
その他	1(4.0%)	1(4.0%)	

表 15. ENI と IFRT の新規転移およびその中の所属リンパ節転移の比較

	ENI	IFRT	HR (95%CI)	<i>p</i> 値	傾向スコアマッチング後	
					HR (95%CI)	<i>p</i> 値
全体	n=175	n=42				
新規転移病変	84(48.0%)	20(47.6%)	0.92(0.57-1.54)	0.7249	1.37(0.74-2.57)	0.3162
所属リンパ節転移	14(8.0%)	4(9.5%)	0.72(0.26-2.53)	0.5561	0.35(0.17-2.76)	0.3448
CCRT 症例のみ	n=117	n=28				
新規転移病変	59(50.4%)	13(46.4%)	1.00(0.57-1.91)	0.9930	1.01(0.45-2.27)	0.9891
所属リンパ節転移	10(8.8%)	2(7.1%)	1.06(0.28-6.92)	0.9373	-(1.54-1.54)	0.1471

表 16. ENI 群と IFRT 群の患者背景（腺癌患者）

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	82	12	
年齢（歳）	中央値 65.0 IQR 58.2-71.3	中央値 66.8 IQR 58.2-73.6	0.3707
性別			0.6134
男	63(76.8%)	10(83.3%)	
女	19(23.2%)	2(16.7%)	
PS			0.2334
0	27(32.9%)	7(58.3%)	
1	47(57.3%)	5(41.7%)	
2	8(9.8%)	0(0.0%)	
Brinkman index	中央値 720 IQR 400-1010	中央値 840 IQR 150-1070	0.8048
T 因子			0.8850
1	16(19.5%)	2(16.7%)	
2	31(37.8%)	5(41.7%)	
3	8(9.8%)	2(16.7%)	
4	22(26.8%)	3(25.0%)	
x	5(6.1%)	0(0.0%)	
N 因子			0.4107
0	4(4.9%)	0(0.0%)	
1	7(8.5%)	0(0.0%)	
2	39(47.6%)	9(75.0%)	
3	32(39.0%)	3(25.0%)	

表 17. ENI 群と IFRT 群の患者背景（腺癌患者）

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	12	12	
年齢（歳）	中央値 72.2 IQR 68.1-77.3	中央値 66.8 IQR 58.2-73.6	0.1938
性別			0.5371
男	11(91.7%)	10(83.3%)	
女	1(8.3%)	2(16.7%)	
PS			0.6733
0	8(66.7%)	7(58.3%)	
1	4(33.3%)	5(41.7%)	
2	0(0.0%)	0(0.0%)	
Brinkman index	中央値 800 IQR 600-1150	中央値 840 IQR 150-1070	0.7277
T 因子			0.5173
1	5(41.7%)	2(16.7%)	
2	5(41.7%)	5(41.7%)	
3	1(8.3%)	2(16.7%)	
4	1(8.3%)	3(25.0%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			0.6534
0	0(0.0%)	0(0.0%)	
1	0(0.0%)	0(0.0%)	
2	8(66.7%)	9(75.0%)	
3	4(33.3%)	3(25.0%)	



表 18. ENI 群と IFRT 群の患者背景（腺癌患者）CCRT 症例のみ

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	61	10	
年齢（歳）	中央値 59.6 IQR 53.1-68.4	中央値 66.8 IQR 56.7-73.5	0.0665
性別			0.6747
男	45(73.8%)	8(80.0%)	
女	16(26.2%)	2(20.0%)	
PS			0.1161
0	21(34.4%)	7(70.0%)	
1	35(57.4%)	3(30.0%)	
2	5(8.2%)	0(0.0%)	
Brinkman index	中央値 720 IQR 343.8-950	中央値 940 IQR 0-1080	0.4635
T 因子			0.8850
1	11(18.0%)	2(20.0%)	
2	21(34.4%)	4(40.0%)	
3	7(11.5%)	1(10.0%)	
4	19(31.1%)	2(20.0%)	
x	3(4.9%)	0(0.0%)	
N 因子			0.5842
0	3(4.9%)	0(0.0%)	
1	5(8.2%)	0(0.0%)	
2	27(44.3%)	7(70.0%)	
3	26(42.6%)	3(30.0%)	

表 19. ENI 群と IFRT 群の患者背景（腺癌患者）CCRT 症例のみ

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	10	10	
年齢（歳）	中央値 67.1 IQR 59.4-71.2	中央値 66.8 IQR 56.7-73.5	0.9397
性別			1.000
男	8(80.0%)	8(80.0%)	
女	2(20.0%)	2(20.0%)	
PS			0.6392
0	6(60.0%)	7(70.0%)	
1	4(40.0%)	3(30.0%)	
2	0(0.0%)	0(0.0%)	
Brinkman index	中央値 910 IQR 690-1275	中央値 940 IQR 0-1080	0.6487
T 因子			1.000
1	2(30.0%)	2(20.0%)	
2	4(40.0%)	4(40.0%)	
3	0(0.0%)	1(10.0%)	
4	4(40.0%)	2(20.0%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			1.000
0	0(0.0%)	0(0.0%)	
1	0(0.0%)	0(0.0%)	
2	7(70.0%)	7(70.0%)	
3	3(30.0%)	3(30.0%)	

表 20.腺癌における ENI と IFRT の新規転移およびその中の所属リンパ節転移の比較

	ENI	IFRT	HR (95%CI)	<i>p</i> 値	傾向スコアマッチング後	
					HR (95%CI)	<i>p</i> 値
全体	82	12				
新規転移病変	49(59.8%)	8(66.7%)	0.76(0.39-1.65)	0.4431	0.68(0.22-1.91)	0.4735
所属リンパ節転移	8(9.8%)	2(16.7%)	0.51(0.13-3.39)	0.3868	0.45(0.02-4.69)	0.4965
CCRT 症例のみ	61	10				
新規転移病変	38(62.3%)	8(80.0%)	0.68(0.33-1.57)	0.3124	0.82(0.28-2.29)	0.6988
所属リンパ節転移	6(9.8%)	2(20.0%)	0.42(0.10-2.87)	0.2723	0.52(0.02-5.53)	0.5898

表 21. ENI 群と IFRT 群の患者背景（扁平上皮癌患者）

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	71	23	
年齢（歳）	中央値 69.0 IQR 62.8-76.1	中央値 64.6 IQR 60.8-73.7	0.3863
性別			0.2447
男	67(94.4%)	23(100.0%)	
女	4(5.6%)	0(0.0%)	
PS			0.1387
0	24(33.8%)	10(43.5%)	
1	40(56.3%)	8(34.8%)	
2	7(9.9%)	5(21.7%)	
Brinkman index	中央値 1000 IQR 607.5-1417.5	中央値 870 IQR 755-1250	0.8582
T 因子			0.7636
1	9(12.7%)	4(17.4%)	
2	22(31.0%)	9(39.1%)	
3	13(18.3%)	3(13.0%)	
4	26(36.6%)	7(30.4%)	
x	1(1.4%)	0(0.0%)	
N 因子			0.7400
0	5(7.0%)	2(8.7%)	
1	5(7.0%)	2(8.7%)	
2	48(67.6%)	13(56.5%)	
3	13(18.3%)	6(26.1%)	

表 22. ENI 群と IFRT 群の患者背景（扁平上皮癌患者）

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	22	22	
年齢（歳）	中央値 67.8 IQR 62.5-72.4	中央値 64.6 IQR 60.8-72.7	0.8053
性別			-
男	22(100.0%)	22(100.0%)	
女	0(0.0%)	0(0.0%)	
PS			0.7282
0	12(54.6%)	9(40.9%)	
1	6(27.3%)	8(36.4%)	
2	4(18.2%)	5(22.7%)	
Brinkman index	中央値 980 IQR 607.5-1450	中央値 870 IQR 755-1250	0.7870
T 因子			0.5872
1	1(4.6%)	4(18.2%)	
2	9(40.9%)	9(40.9%)	
3	4(18.2%)	3(13.6%)	
4	8(36.4%)	6(42.3%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			0.7171
0	3(13.6%)	2(9.1%)	
1	3(13.6%)	1(4.6%)	
2	12(54.6%)	13(59.1%)	
3	4(18.2%)	6(27.3%)	

表 23. ENI 群と IFRT 群の患者背景（扁平上皮癌患者）CCRT 症例のみ

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	45	17	
年齢（歳）	中央値 67.1 IQR 58.9-71.7	中央値 63.4 IQR 60.4-66.1	0.2125
性別			0.3769
男	43(95.6%)	17(100.0%)	
女	2(4.4%)	0(0.0%)	
PS			0.2193
0	19(42.2%)	7(41.2%)	
1	24(53.3%)	7(41.2%)	
2	2(4.4%)	3(17.6%)	
Brinkman index	中央値 900 IQR 580-1280	中央値 860 IQR 750-1140	0.8932
T 因子			0.7179
1	5(11.1%)	3(17.7%)	
2	14(31.1%)	7(41.2%)	
3	8(19.5%)	3(17.7%)	
4	17(37.8%)	4(23.5%)	
x	1(2.2%)	0(0.0%)	
N 因子			0.9600
0	4(8.9%)	2(11.8%)	
1	2(4.4%)	1(5.9%)	
2	28(62.2%)	10(58.8%)	
3	11(24.4%)	4(23.5%)	

表 24. ENI 群と IFRT 群の患者背景（扁平上皮癌患者）CCRT 症例のみ

傾向スコアマッチングでマッチした患者の患者背景

	ENI	IFRT	<i>p</i> 値
総数	17	17	
年齢（歳）	中央値 63.3 IQR 59.0-69.0	中央値 63.4 IQR 60.1-67.0	0.9669
性別			1.0000
男	15(100.0%)	15(100.0%)	
女	0(0.0%)	0(0.0%)	
PS			0.4621
0	10(66.7%)	7(46.7%)	
1	5(33.3%)	7(46.7%)	
2	0(0.0%)	1(6.7%)	
Brinkman index	中央値 1200 IQR 525-1600	中央値 860 IQR 740-1200	0.5331
T 因子			0.9115
1	2(13.3%)	3(20.0%)	
2	8(53.3%)	6(40.0%)	
3	5(20.0%)	3(20.0%)	
4	2(13.3%)	3(20.0%)	
x	0(0.0%)	0(0.0%)	
N 因子			1.0000
0	0(0.0%)	1(6.7%)	
1	1(6.7%)	1(6.7%)	
2	10(66.7%)	9(60.0%)	
3	4(26.7%)	4(26.7%)	

表 25. 扁平上皮癌における ENI と IFRT の新規転移およびその中の所属リンパ節転移の比較

	ENI	IFRT	HR (95%CI)	<i>p</i> 値	傾向スコアマッチング後	
					HR (95%CI)	<i>p</i> 値
全体	71	23				
新規転移病変	26(36.6%)	6(26.1%)	1.41(0.61-3.80)	0.4467	0.91(0.25-3.06)	0.8901
所属リンパ節転移	5(7.0%)	1(4.4%)	2.01(0.34-38.00)	0.5097	2.20(0.21-47.3)	0.5109
CCRT 症例のみ	45	17				
新規転移病変	17(37.8%)	5(29.4%)	1.27(0.50-3.87)	0.6445	1.51(0.45-5.24)	0.4976
所属リンパ節転移	3(6.7%)	0(0.0%)	—	0.2149	—	0.1229



表 26. 有害事象

	全体	ENI 群	IFRT 群	<i>p</i> 値
患者数	217	175	42	
肺臓炎				
Grade2	35(16.1%)	24(13.7%)	11(26.2%)	
Grade3	15(6.9%)	13(7.4%)	2(4.8%)	
Grade4	2(0.9%)	1(0.6%)	1(2.4%)	
Grade5	5(2.3%)	3(1.7%)	2(4.8%)	
Grade2 以上	57(26.3%)	41(23.4%)	16(38.1%)	0.0524
Grade3 以上	22(10.1%)	17(9.7%)	5(11.9%)	0.6728
食道炎				
Grade2	56(25.8%)	43(24.6%)	13(31.0%)	
Grade3	10(4.6%)	9(5.1%)	1(2.4%)	
Grade2 以上	66(30.4%)	52(29.7%)	14(33.3%)	0.6471
骨髄抑制				
Grade3	51(23.6%)	40(23.0%)	11(26.2%)	
Grade4	36(16.7%)	31(17.8%)	5(11.9%)	
Grade3 以上	87(40.3%)	71(40.8%)	16(38.1%)	0.7480

肺臓炎：放射線肺臓炎、食道炎：放射線食道粘膜炎

*p* 値は ENI 群と IFRT 群との比較。

表 27. 有害事象

傾向スコアマッチングでマッチした症例のみで比較

	全体	ENI 群	IFRT 群	<i>p</i> 値
患者数	78	39	39	
肺臓炎				
Grade2	11(19.2%)	4(10.3%)	11(28.2%)	
Grade3	5(6.4%)	3(7.7%)	2(5.1%)	
Grade4	1(1.3%)	0(0.0%)	1(2.6%)	
Grade5	2(2.6%)	0(0.0%)	2(5.1%)	
Grade2 以上	23(29.5%)	7(18.0%)	16(41.0%)	0.0254*
Grade3 以上	8(10.3%)	3(7.7%)	5(12.8%)	0.4554
食道炎				
Grade2	16(20.5%)	3(7.7%)	13(33.3%)	
Grade3	3(3.9%)	2(5.1%)	1(2.6%)	
Grade2 以上	19(24.4%)	52(29.7%)	14(33.3%)	0.0176*
骨髄抑制				
Grade3	21(26.9%)	9(23.1%)	10(25.6%)	
Grade4	11(14.1%)	6(15.4%)	5(12.8%)	
Grade3 以上	32(40.3%)	15(38.5%)	15(38.5%)	1.0000

肺臓炎：放射線肺臓炎、食道炎：放射線食道粘膜炎

*p* 値は ENI 群と IFRT 群との比較。*p* 値にアスタリスク(\*)があるものは統計学的に

有意とした。